

На правах рукописи

Новикова Елена Степановна

**Факторы, определяющие риск тромботических осложнений после
плановых чрескожных коронарных вмешательств
(по данным проспективного наблюдения)**

14.01.05 – кардиология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в отделе клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии» Минздрава России

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Комаров Андрей Леонидович

Доктор медицинских наук, профессор

Самко Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

Кондрашин Сергей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий рентгенодиагностическим отделением ангиографии УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

Явелов Игорь Семенович - доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России <http://cardioweb.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин смертности в России и большинстве развитых стран [Шальнова С.А. и соавт., 2012]. Важные позиции в лечении ИБС принадлежат чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Несмотря на постоянное совершенствование стентов, техники и фармакологической поддержки ЧКВ, суммарная частота сосудистой смерти, инфаркта миокарда и потребности в повторной реваскуляризации сохраняется на достаточно высоком уровне (до 8% в год) даже при плановом выполнении процедур [Step P. и соавт., 2007; Seo S. и соавт., 2016].

Традиционная стратификация риска после ЧКВ предусматривает оценку наиболее значимых клинических факторов (перенесенный острый коронарный синдром (ОКС), сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и т.д.), а также тяжести поражения коронарного русла (шкала Syntax). Логичным представляется объединение клинических и ангиографических факторов риска тромботических осложнений (ТО) в сложные модели, например Syntax score II, Logistic Clinical Syntax [Song Y. и соавт., 2017], значимость которых для оценки прогноза пока изучена мало.

Исследования последних десятилетий способствовали разработке концепции атеротромбоза и поиску показателей гемостаза, которые бы могли рассматриваться в качестве дополнительных факторов риска ТО. Особенно актуальным такой поиск может оказаться в связи с ЧКВ, выполнение которого сопровождается активацией свертывания крови на поверхности поврежденной баллоном и/или стентом атеросклеротической бляшки. Одним из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования является Д-Димер. Известно, что высокий уровень данного показателя может быть связан с развитием ТО в различных сосудистых бассейнах. Однако, специфичность Д-димера относительно невелика, и во многих исследованиях его влияние на прогноз зависело от количества «классических» факторов риска, отражающих «бремя» атеротромбоза [Гуськова Е. и соавт., 2016; Aaron R. и соавт., 2016].

Прогноз после ЧКВ может также зависеть от степени подавления функции тромбоцитов (или их остаточной реактивности – ОРТ) в ответ на клопидогрел.

Необходимость лабораторной оценки действия препарата, тем не менее, окончательно не установлена. Больше перспектив у относительно новых хорошо стандартизованных тестов (VerifyNow) с известным «целевым диапазоном» показателей ОРТ, а также, возможно, у фармакогенетического тестирования аллельных вариантов цитохрома CYP2C19*, ответственного за активацию клопидогрела в печени. Прогностическая значимость функционального и генетического тестирования продемонстрирована в первую очередь, у больных ОКС, подвергаемых неотложным ЧКВ. На момент планирования нашего исследования возможности подобной оценки риска для стабильных больных были не ясны.

В свете вышесказанного актуальным представляется проведение многофакторного анализа для выявления наиболее значимых показателей, определяющих риск тромботических осложнений после плановых ЧКВ.

Цель исследования на основании данных 2 – 4 летнего проспективного наблюдения установить клинические, ангиографические и коагуляционные предикторы тромботических осложнений у больных ИБС, подвергнутых плановым чрескожным коронарным вмешательствам.

Задачи исследования:

1. На протяжении 2-4 лет наблюдения проследить за частотой тромботических осложнений у больных ИБС, подвергнутых плановым чрескожным коронарным вмешательствам.
2. Установить взаимосвязь клинических факторов риска, а также распространенности атеросклеротического поражения с развитием тромботических осложнений.
3. Изучить ангиографические характеристики больных и прогностическую ценность ангиографических и клинико-ангиографических шкал (Syntax, Clinical Syntax и Syntax II).
4. Изучить показатели, характеризующие антитромбоцитарное действие клопидогрела (остаточная реактивность к аденозиндифосфату (АДФ), носительство аллельных вариантов гена CYP2C19*) и активацию свертывания крови (Д-димер) и определить их значимость в отношении развития тромботических осложнений.

5. На основании изученных клинических, ангиографических и коагуляционных показателей разработать многофакторную модель для оценки долгосрочного риска тромботических осложнений после плановых процедур ЧКВ.

Научная новизна. Впервые в рамках проспективного исследования с использованием многофакторной модели определена прогностическая значимость клинических, ангиографических и коагуляционных показателей у больных ИБС, подвергнутых плановым чрескожным коронарным вмешательствам с имплантацией стентов последнего поколения.

Обнаружены независимые предикторы ТО: прием омега-3, сопутствующий атеросклероз периферических артерий (АПА)¹, высокий балл Syntax II ($\geq 30,7$), протяженность стентирования (≥ 34 мм), высокий уровень Д-димера (≥ 810 нг/мл). Влияние Д-димера на прогноз было продемонстрировано только у лиц старше 65 лет.

Одновременно изучены две наиболее современные лабораторные методики оценки действия клопидогрела: определение остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ (VerifyNow) и фармакогенетическое тестирование (полиморфизмы гена CYP2C19*). По нашим данным, лабораторная оценка чувствительности к клопидогрелу не приносит дополнительной пользы при стратификации риска тромботических осложнений после плановых процедур ЧКВ.

Практическая значимость. Установлено, что неблагоприятный прогноз в обследованной когорте больных, подвергнутых ЧКВ, определяется наличием распространенного атеросклеротического поражения с вовлечением периферических артерий и активацией внутрисосудистого тромбообразования, маркером которого является высокий уровень Д-димера.

Среди изученных клинико-ангиографических шкал наилучшая предсказательная ценность продемонстрирована для шкалы SYNTAX II, учитывающей, в том числе, наличие сопутствующего атеросклероза периферических артерий.

¹ АПА диагностировался при наличии как минимум одного критерия:

- симптомного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (перемежающейся хромоты), подтвержденного низким ЛПИ $< 0,9$ и/или наличием стеноза $\geq 50\%$ по данным дуплексного сканирования,
- атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий со стенозом $\geq 50\%$ по данным дуплексного сканирования,
- предшествующей реваскуляризации брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отдела клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация работы состоялась 10 июля 2018 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (протокол № 54). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных научных работ, из них 5 в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Материалы диссертации были представлены на: Ежегодных всероссийских научно-практических конференциях, 57 сессии РКНПК, Москва, 2017 г. и 58 сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ «Новые вызовы и новые решения в кардиологии», Москва, 2018 г.; конгрессе “XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis”, Берлин, 2017 г.; VI Евразийском конгрессе кардиологов, Москва, 2018; 3-ем международном форуме (ФАКТ plus 2018), Москва, 2018; Российском национальном конгрессе кардиологов, Москва, 2016 г. и 2018 г.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 157 страницах машинописи, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 214 работ отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 16 таблиц, 30 рисунков.

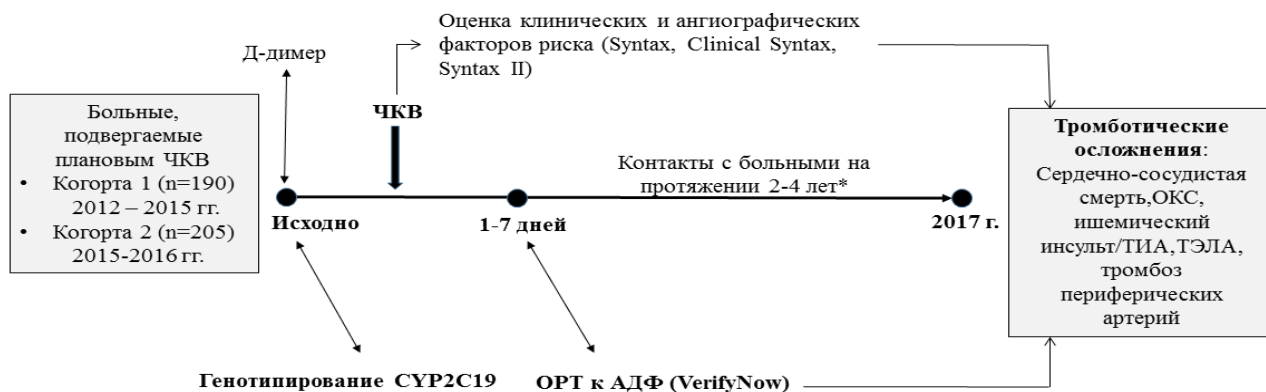
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование включались больные после успешных плановых процедур ЧКВ, выполненных в отделе рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦ Кардиологии МЗ РФ (руководитель – д.м.н., проф. Самко А.Н.). Критериями исключения были: невозможность приема аспирина и/или блокатора P₂Y₁₂-рецепторов; перенесенные - ОКС, ишемический инсульт (ИИ), транзиторная ишемическая атака (ТИА) < 1 месяца назад, венозные тромбозэмболические осложнения < 6 месяцев назад; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по NYHA, потребность в постоянном приеме антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных

препаратов, глюкокортикоидов; выраженные нарушения функции органов дыхания, почек, печени, активный онкологический процесс, способные оказывать самостоятельное влияние на прогноз.

Конечная точка определялась как сумма ТО: сердечно-сосудистой смерти, ОКС, ИИ, ТИА, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза периферических артерий.

Дизайн исследования представлен на **рис. 1**. Включались больные с ЧКВ, выполненными в период декабрь 2012 – 15 гг (ретроспективный анализ исходных ангиограмм, клинических и лабораторных показателей - когорта 1, n=190) и 2015 – 16 гг (проспективное включение - когорта 2, n=205). Проспективное наблюдение всех больных осуществляли до наступления любого из компонентов конечной точки, либо до окончания запланированного периода (конец 2017 г), составившего соответственно четыре и два года в когортах 1 и 2.



* - до развития тромботического осложнения или окончания запланированного периода наблюдения

Рисунок 1. Дизайн исследования.

Всем больным проводилось клинико-инструментальное обследование: сбор анамнеза, оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ЭКГ покоя, трансторакальная эхокардиография, скрининг на предмет сопутствующего АПА, включающий дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а также, при наличии клиники перемежающейся хромоты - дуплексное сканирование артерий нижних конечностей и/или измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Учитывая потребность в постоянном приеме ДАТТ, обращалось внимание на наличие сопутствующего эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, верифицированного данными эзофагогастродуоденоскопии. Обязательно регистрировалось назначение препаратов для защиты желудка, в т.ч. ингибиторов протонного насоса (ИПН).

На этапе включения всем больным были выполнены клинический, биохимический анализы крови (глюкоза, креатинин с расчетом клиренса по формуле Кокрофт-Голт, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы), оценка липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды). Накануне проведения ЧКВ были взяты образцы венозной крови для последующего определения уровня Д-димера (иммуноферментный анализ с использованием набора Asserachrom D-Di, Диагностика Stago, Франция) и исследования полиморфизмов генов, связанных с метаболизмом клопидогрела в печени - CYP2C19*1,*2,*3,*17 (аллель-специфичная полимеразная цепная реакция, ЗАО «НПФ ДНК-Технология»).

Определение ОРТ к АДФ выполнялось методом турбидиметрической оптической детекции в тест-картриджах на приборе VerifyNow (Accumetrics, США) через 1-7 дней после ЧКВ. ОРТ к АДФ выражалась в условных единицах реактивности P2Y12- рецепторов тромбоцитов (PRU).

Оценка ангиограмм проводилась с использованием трех шкал – Syntax score (SS), Clinical Syntax score и Syntax score II (SS II).

Балл по **шкале SS** рассчитывался с использованием соответствующего калькулятора [Доступно по: <http://www.syntaxscore.com>], учитывающего анатомические характеристики поражения коронарного русла.

Балльная оценка по **шкале CSS** была рассчитана путем вычисления произведения количества баллов по шкалам SS и ACEF. Расчет баллов по шкале ACEF был выполнен по формуле:

$$\frac{\text{Возраст (лет)}}{\text{Фракция выброса ЛЖ (\%)}} + 1 \text{ балл (если уровень креатинина до ЧКВ } \geq 110 \text{ мкмоль/л)}$$

Балл по **шкале SS II** рассчитывался с использованием соответствующего калькулятора [Доступно по: <http://www.syntaxscore.com>], учитывающего клинические характеристики (пол, возраст, фракция выброса левого желудочка, клиренс креатинина по Кокрофт-Голт, наличие хронической обструктивной болезни легких и/или сопутствующего АПА) и оценку по шкале SS.

Все больные получали антиангинальную, антитромботическую, гиполипидемическую терапию согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского кардиологического общества (ЕКО) по стабильной ишемической болезни сердца и реваскуляризации миокарда, действовавшим на момент включения в исследование. Всем пациентам была

назначена ДАТТ – аспирин 75-100 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки длительностью до 12 месяцев после ЧКВ. По усмотрению лечащего врача допускалась более ранняя отмена ДАТТ – в период от 6 до 12 месяцев после ЧКВ. Медиана отмены ДАТТ составила 11,5 месяцев (интерквартильный размах 9-12 месяцев).

В первые 12 месяцев проспективного наблюдения телефонное анкетирование проводилось 1 раз в 3-4 месяца. Плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 месяцев после выполнения ЧКВ или ранее указанных сроков при прогрессировании ИБС. После окончания приема ДАТТ плановые визиты в клинику осуществлялись 1 раз в 12 месяцев.

Клиническая характеристика больных. Всего в исследование было включено 395 пациентов, с 4 больными связь была утрачена после выписки из стационара, поэтому окончательная оценка исходов была выполнена у 391 больного (301 мужчина и 90 женщин) с возрастом от 32 до 88 лет (средний возраст $61,2 \pm 10,4$ лет). Клиническая характеристика представлена в таб. 1.

Больные характеризовались высокой частотой классических факторов риска развития ССЗ - артериальной гипертензии (88,2%), курения (53,7%), ожирения (43,7%), сахарного диабета (21,7%). У большинства больных (93,8%) показаниями к проведению планового ЧКВ была клиника стабильной стенокардии II-III ФК.

Каждый пятый пациент (20,2%) в исследовании страдал сопутствующим АПА. Среди них 6,4% больных перенесли некардиоэмболический (атеротромботический) ИИ/ТИА в прошлом, такое же количество больных (6,4%) имели симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей.

Анамнез хронического эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ, отмечен у 137 (35,0%) больных. Большинство ($n=82$, 21,0%) страдали хроническим эрозивным гастритом, 10 пациентов (2,6%) имели в анамнезе язвенную болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки (без острой язвы на момент индексной ЧКВ). У 45 больных (11,5%) было сочетание язвенной болезни и хронических эрозий ЖКТ.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0, GraphPad Prism 6.0, MedCalc 10.0. Для оценки типа распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова. В таблицах и рисунках значения представлены в виде

медианы, границ интерквартильного размаха (25-й квартиль и 75-квартиль), среднего значения (M_{cp}), среднеквадратического отклонения (SD). Использовали стандартные критерии оценки: t-критерий Стьюдента, Манна-Уитни, Хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (двусторонний вариант).

Для расчета оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, использовали ROC-анализ. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплан-Мейера, их сравнение проведено с использованием логарифмического рангового критерия. Однофакторный и многофакторный анализ проводились с помощью метода логистической регрессии, регрессионной модели пропорционального риска Кокса. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ.

Всего, n (%)	391 (100)
Возраст, (M \pm SD)	61,2 \pm 10,4
Мужчины/женщины, n	301/90
Социальные факторы:	
<ul style="list-style-type: none"> • Одинокое проживание, n (%) • Высшее образование, n (%) 	27 (6,9) 226 (57,8)
«Классические» факторы риска ССЗ:	
<ul style="list-style-type: none"> • Артериальная гипертензия, n (%) • Сахарный диабет, n (%) • Анамнез курения, n (%) • Гиперхолестеринемия, n (%) • Ожирение, n (%) • Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофт-Голт < 60 мл/мин/1,73м²), n (%) 	345 (88,2) 85 (21,7) 210 (53,7) 291 (77,4) 171 (43,7) 24 (6,1)
Ишемическая болезнь сердца	
<ul style="list-style-type: none"> • Стабильная стенокардия ФК II-III, n (%) • ИМ/повторные ОКС в анамнезе, n (%) • Хроническая сердечная недостаточность (НУНА III), n (%) • ЧКВ/аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе, n (%) 	367 (93,8) 224 (57,3)/53 (13,6) 21 (5,4) 126 (32,2)/35 (9,0)
Сопутствующий атеросклероз периферических артерий (АПА)	
<ul style="list-style-type: none"> • Стеноз брахиоцефальных артерий $\geq 50\%$, n (%) • ИИ/ТИА в анамнезе более 1 месяца назад, n (%) • Хирургическое вмешательство на сонных артериях в анамнезе, n (%) • Перемежающаяся хромота ПА-ПБ класс, n (%) • Хирургическое лечение артерий нижних конечностей в анамнезе, n (%) 	79 (20,2) 39 (10,0) 25 (6,4) 7 (1,8) 25 (6,4) 5 (1,3)
Анамнез эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ	
<ul style="list-style-type: none"> • Язва желудка/двенадцатиперстной кишки, n (%) • Эрозивный гастрит, n (%) • Сочетанное поражение верхних отделов ЖКТ, n (%) 	137 (35,0) 55 (14,1) 127 (32,9) 45 (11,5)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика исходов. Длительность периода наблюдения за больными составила от 0,8 мес. (наступление первой конечной точки) до 49 мес. (в среднем, $18 \pm 9,6$ мес.).

Частота ТО составила 8,4% ($n=33$) ($5,6/100$ человек\год) – **рис. 2**. Самыми частыми были случаи ОКС – 5,4%, среди них было 5 определенных и 2 вероятных тромбоза стента (1,8% случаев). Почти треть ТО (3,0%) отмечена в других артериальных бассейнах: ИИ/ТИА – 1,5%, ТЭЛА- 0,8%, тромбоз периферических артерий – 0,7%.

Два пациента умерли от внесердечных причин: один умер от онкологического заболевания (карцинома нижней трети пищевода), другой от демиелинизирующего заболевания (Гийена-Барре). Данные исходы при оценке прогноза не учитывались.



Характеристика тромботических осложнений	n=33 (8,4%)
Сердечно-сосудистая смерть:	4 (12,1)
• Внезапная смерть	1 (3,0)
• Фатальный инфаркт миокарда	2 (6,1)
• Фатальная ТЭЛА	1 (3,0)
Нефатальные осложнения:	29 (87,8)
• ОКС с подъемом сегмента ST	6 (18,2)
• ОКС без подъема сегмента ST	13 (39,4)
• Ишемический инсульт	3 (9,0)
• Транзиторная ишемическая атака	3 (9,0)
• Тромбоэмболия легочной артерии	2 (6,1)
• Тромбоз периферических артерий	2 (6,1)

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий, ОКС – острый коронарный синдром

Рисунок 2. Накопительная частота тромботических осложнений у больных ИБС, подвергнутых плановому ЧКВ за период проспективного наблюдения.

Медикаментозная терапия. Большинство больных регулярно принимало бета-блокаторы (93,1%), ингибиторы АПФ (61,9%), статины (95,4%). На момент включения в исследование 28,1% пациентов имели целевые уровни липидов крови ($ОХ < 4,0$ ммоль/л, ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л). Через 12 месяцев после ЧКВ достижение целевых уровней липидов отмечено у 59,6% больных. Около трети пациентов получали антагонисты кальция (33,0%), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (20,7%). Регулярный прием АСК и ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов отмечен у 94,4% и 94,1% больных соответственно.

Среди всех принимаемых препаратов связь с прогнозом ТО была отмечена для группы ингибиторов протонного насоса (ИПН), а именно для омепразола. В связи с этим мы сочли необходимым изучить влияние ИПН на исходы более подробно.

Сопутствующий прием ИПН и исходы у больных стабильной ИБС после плановых ЧКВ. В таб. 2 представлены данные о частоте заболеваний верхних отделов ЖКТ в группах больных, сформированных в зависимости от терапии ИПН (учитывался факт приема того или иного препарата на протяжении ≥ 30 сут не реже 2 раз в течение года). Терапия ИПН проводилась у 141 (36,0%) больных (12,0% - омепразол, 24,0% - пантопразол, эзомепразол).

Таблица 2. Частота заболеваний верхних отделов ЖКТ в группах больных, сформированных в зависимости от терапии ИПН.

Заболевание ЖКТ	Омепразол (группа 1) n=47	Другие ИПН (группа 2) n=94	Без ИПН (группа 3) n=250	P (1-2)	P (2-3)	P (1-3)
Язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, n (%)	12 (25,5%)	20 (21,3%)	23 (9,2%)	p=0,66	p=0,002	p=0,002
Эрозивный гастрит в анамнезе, n (%)	22 (46,8%)	50 (53,2%)	55 (22,0%)	p=0,33	p<0,001	p<0,001
Обострение эрозивного гастрита перед ЧКВ, n (%)	26 (55,3%)	41 (43,6%)	31 (12,4%)	p=0,28	p<0,001	p<0,001
Отсутствие подтвержденной патологии верхних отделов ЖКТ, n(%)	13 (27,7%)	24 (25,5%)	171 (68,4%)	p=0,89	p<0,001	p<0,001

Большинство больных (104 - 73,7%) принимали ИПН в связи с анамнезом язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки (32 - 22,7%) и эрозивного гастрита (72 - 51,0%). Из них 67 пациентов (47,5%) получали ИПН по поводу эрозивного гастрита, выявленного непосредственно перед ЧКВ. 37 (26,2%) пациентов без подтвержденной патологии ЖКТ получали ИПН профилактически. Группы больных, принимающих омепразол, другие ИПН и не принимающих ИПН были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам, представленным в таб. 1.

Частота сопутствующего приема омепразола была достоверно выше у больных, перенесших ТО, по сравнению с больными, пережившими период наблюдения без осложнений: 30,3% против 10,3%, p=0,002. Негативное влияние омепразола на исходы обычно связывают с его конкурентным взаимодействием с клопидогрелом в

системе цитохрома р 450 CYP2C19 [Bundhun и соавт. 2017; Sherwood и соавт. 2015]. Мы сочли целесообразным провести анализ выживаемости групп больных, сформированных в зависимости от приема омепразола с отрезными точками в течение 360 дней после ЧКВ (когда большинство больных принимало клопидогрел в составе ДАТТ) и за весь период наблюдения. Как показано на **рис. 3А**, расхождение кривых выживаемости без ТО началось в течение ближайших месяцев от момента ЧКВ (Log-Rank $p=0,009$) и продолжилось по окончании приема ДАТТ (Log-Rank $p=0,003$) - **рис. 3Б**.

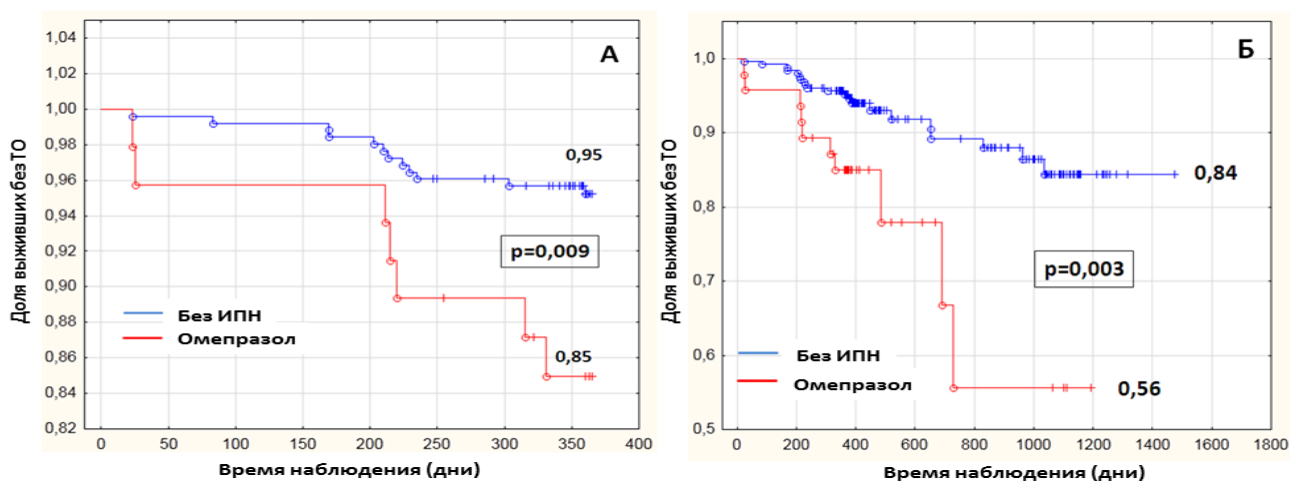


Рисунок 3. Кривые дожития без развития ТО в группах больных, сформированных в зависимости от приема омепразола (А – в течение первых 360 дней, Б – весь период проспективного наблюдения)

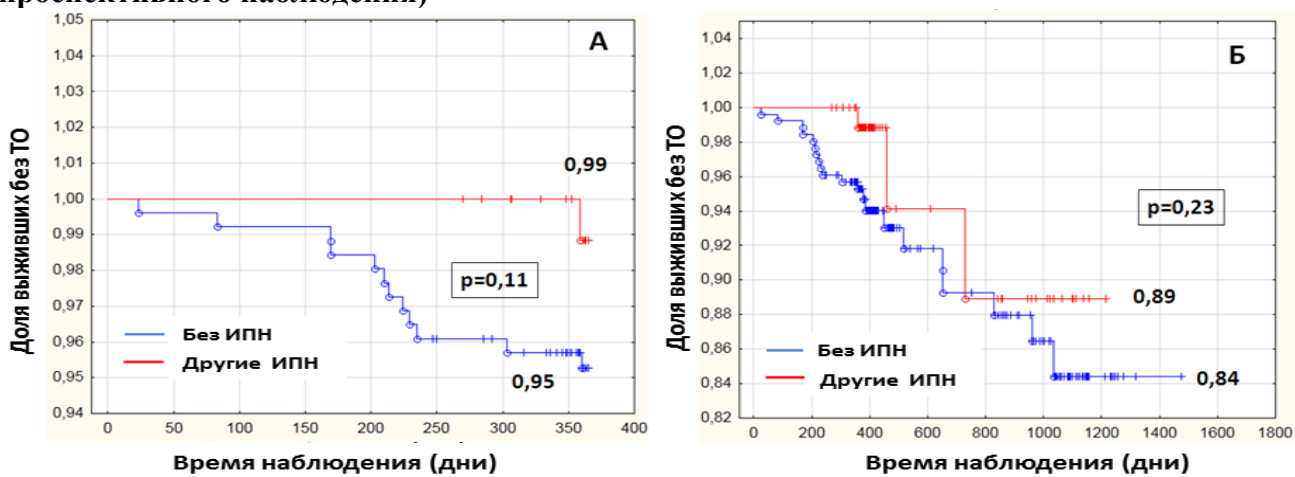


Рисунок 4. Кривые дожития без развития ТО в группах больных, получавших другие ИПН и не получавших любые ИПН (А – в течение первых 360 дней, Б – весь период проспективного наблюдения)

Можно было предположить, что развитие ТО определялось не самим фактом приема омепразола, а сопутствующей патологией верхних отделов ЖКТ, наличие которой, по мнению ряда авторов [Cardoso R. и соавт., 2010; Комаров А. и соавт., 2014] является маркером соматического неблагополучия больных, а, кроме того,

может отражать возможное атеросклеротическое поражение ветвей брюшного отдела аорты с развитием хронической ишемии слизистой желудочно-кишечного тракта. В этой связи мы проанализировали исходы на фоне других препаратов ИПН, прием которых осуществлялся по тем же показаниям, что и для омепразола – **таб. 2**. Как показано на **рис. 4**, для ИПН, отличных от омепразола, взаимосвязи с ТО обнаружено не было.

Наше наблюдательное исследование имело ограничения, связанные, в т.ч., с отсутствием рандомизации в отношении приема ИПН. Тем не менее, можно достаточно уверенно полагать, что омепразол обладал очевидным негативным влиянием на прогноз ТО, которое не может быть объяснено исключительно ослаблением действия клопидогрела. В рамках настоящей работы не представлялось возможным установить все возможные причины такого действия омепразола. Тем не менее, с практической точки зрения, разумно отдавать предпочтение другим препаратом группы ИПН, не продемонстрировавшим, по крайней мере, по нашим данным, связь с ТО.

Клинические факторы, связанные с развитием тромботических осложнений у больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ.

Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что развитие ТО помимо традиционных факторов (курение, инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН, нарушение функции почек, одинокое проживание, отсутствие высшего образования), было связано с сопутствующим атеросклерозом периферических артерий (**таб. 3**). Мы сочли необходимым изучить прогностическую значимость данного показателя более подробно.

Таблица 3. Клинические факторы, связанные с развитием ТО после плановых ЧКВ (однофакторный логистический регрессионный анализ).

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Одинокое проживание	3,6	1,3-9,6	0,02
Отсутствие высшего образования	3,5	1,6-7,6	0,001
Курение в анамнезе	2,1	1,1-4,6	0,05
Хроническая болезнь почек (СКФ по Кокрофт-Голт <60 мл/мин/1,73 м ²)	3,2	1,1-9,1	0,04
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,5	1,1-5,7	0,01
ХСН (NYHA III)	3,8	1,3-11,2	0,02
Сопутствующий АПА	4,4	2,1-9,2	0,0001

Сопутствующий атеросклероз периферических артерий. Сопутствующий АПА был отмечен у 79 (20,2%) пациентов (см. **таб. 1**). На **рис. 5** представлена локализация сопутствующего АПА у обследованных больных.

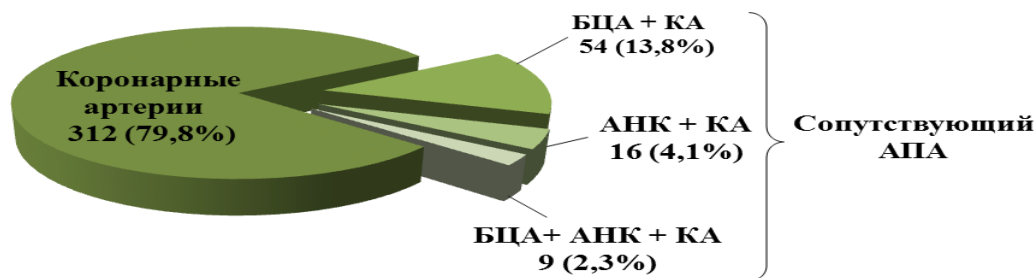


Рисунок 5. Локализация сопутствующего АПА у больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ (n=391)

Больные с АПА характеризовались большей отягощенностью в отношении сердечно-сосудистых факторов риска по сравнению с остальными больными, а именно: относительно старшим возрастом (65,2 года против 60,2 лет, $p=0,01$), более частым анамнезом артериальной гипертензии (93,7% против 86,5%, $p=0,06$), гиперхолестеринемии (59,5% против 47,4%, $p=0,07$), нарушения функции почек (39,2% против 22,0%, $p=0,04$), курения (64,6% против 51,0%, $p=0,02$), отягощенным анамнезом в отношении перенесенных эпизодов ИИ и ТИА (10,1% против 5,4%, $p=0,1$) и операций аорто-коронарного шунтирования (19% против 6,4%, $p=0,0004$).

Многофакторный логистический регрессионный анализ, учитывавший вышеуказанные различия между группами, подтвердил значимость сопутствующего АПА как независимого предиктора ТО: отношение шансов (ОШ) = 4,21 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,91 – 9,3; $p=0,0003$).

Нами был выполнен анализ выживаемости (критерий Log-Rank) для групп больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия АПА, с отрезными точками наблюдения в 360 дней и более 1 года после ЧКВ (рис. 6). Расхождение кривых выживаемости для вышеописанных групп началось к концу первого года от момента ЧКВ, что соответствовало срокам отмены ДАТТ.

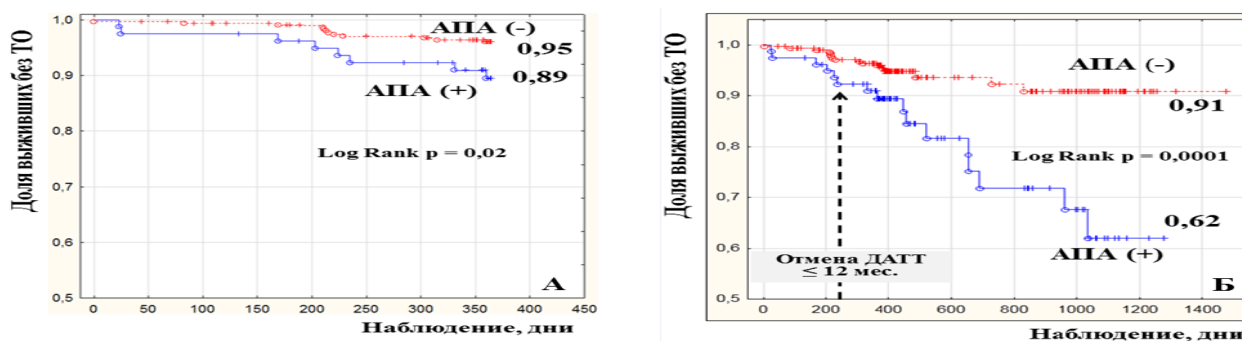


Рисунок 6. Кривые дожития без развития ТО в группах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия АПА (А – в течение первых 360 дней, Б – весь период проспективного наблюдения)

Таким образом, результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали взаимосвязь сопутствующего АПА с развитием ТО после плановых ЧКВ. Наличие данного фактора риска следует, по всей видимости, учитывать при определении оптимальной продолжительности ДАТТ у обсуждаемой категории больных.

Ангиографическая характеристика больных. По данным КАГ, частота выявления одно, двух или многососудистого поражения составила соответственно 45,0%, 32,0% и 23,0%. В подавляющем большинстве случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием 2 поколения Everolimus и Zotarolimus – в 76,3% и 21,6% соответственно. Среднее количество стентов, имплантированных у одного пациента, составило $1,5 \pm 0,8$.

Однофакторный логистический регрессионный анализ, включивший более 20 традиционно учитываемых ангиографических показателей [рекомендации ЕКО по реваскуляризации миокарда, 2018], установил, что различия между группами больных с наличием или отсутствием ТО определялось в первую очередь суммарной длиной имплантированных стентов ($48,5 \pm 33,6$ против $35,8 \pm 23,7$ мм, $p=0,008$), что полностью соответствует положениям ведущих экспертных организаций, рассматривающих протяженность стентирования в качестве одного из наиболее значимых факторов, определяющих прогноз после ЧКВ [рекомендации ЕКО по реваскуляризации миокарда, 2018].

Проведенный ROC-анализ позволил установить «отрезное значение» для суммарной длины имплантированных стентов, ассоциированное с увеличением риска развития ТО: ≥ 34 мм (AUC 0,65, 95%ДИ 0,59-0,69, $p=0,001$).

Ангиографические и клиничко-ангиографические шкалы риска. В настоящей работе было выполнено сопоставление прогностической ценности шкал Syntax, Clinical Syntax и Syntax II (**таб. 4**).

Из представленных результатов в **таб. 4** видно, что обследованная когорта больных характеризовалась относительно низкими значениями индекса SS, практически не отличавшимися в группах с ТО и без таковых. Предсказательная ценность шкалы SS оказалась невысокой ($p=0,08$). По мере увеличения количества дополнительно учитываемых клинических факторов риска, возрастали как балльная оценка, так и прогностическая ценность шкал.

Таблица 4. Клинико-ангиографические шкалы в группах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия ТО.

Шкала, баллы	Дополнительно учитываемые клинические показатели	Все больные (n=391)	Больные с ТО группа 1 (n=33)	Больные без ТО группа 2 (n=358)	Δ	p 1-2
Syntax score Медиана (25-75%)	нет	12 (7-20)	14 (9-19)	12 (7-19)	2	0,08
Clinical Syntax score Медиана (25-75%)	Да (возраст, клиренс креатинина, фракция выброса)	12 (6,5-20,8)	16 (10,2-22,8)	12 (20,2-31,8)	4	0,04
Syntax score II Медиана (25-75%)	Да (возраст, пол, клиренс креатинина, фракция выброса, стеноз ствола левой коронарной артерии, АПА, хроническая обструктивная болезнь легких)	26 (19,2-34,6)	34 (24,3-38,3)	25 (7,1-20,7)	9	0,002

Из всех изученных шкал, Syntax II, включающая наибольшее количество дополнительно оцениваемых клинических факторов риска, наилучшим образом оценивала прогноз: медиана значений SS II была существенно выше у больных, перенесших ТО в сравнении с больными, пережившими период наблюдения без осложнений: 34 против 25 баллов, $p=0,002$. Проведенный ROC-анализ позволил установить «отрезное значение» по шкале SS II, ассоциированное с увеличением риска развития ТО: $SS II \geq 30,7$ мм (AUC 0,66, 95%ДИ 0,61-0,71, $p=0,002$). Наши данные о преимуществе шкалы SS II перед другими шкалами согласуются с результатами крупных исследований [Song и соавт. 2017; Campos и соавт. 2014].

Среди всех клинических показателей, определявших высокий индекс SS II ($\geq 30,7$ баллов), наиболее важным оказался сопутствующий АПА. Частота выявления данного фактора риска в группах больных с высоким и низким SS II составила соответственно 59,8% и 2,2% ($p<0,001$).

Выполненный анализ выживаемости (критерий Log-Rank) показал, что, как и в случае с сопутствующим АПА, расхождение кривых выживаемости для групп больных с высоким ($\geq 30,7$) и низким ($< 30,7$) индексом SS II началось к концу первого года от момента ЧКВ, что соответствовало срокам отмены ДАТТ (рис. 7).

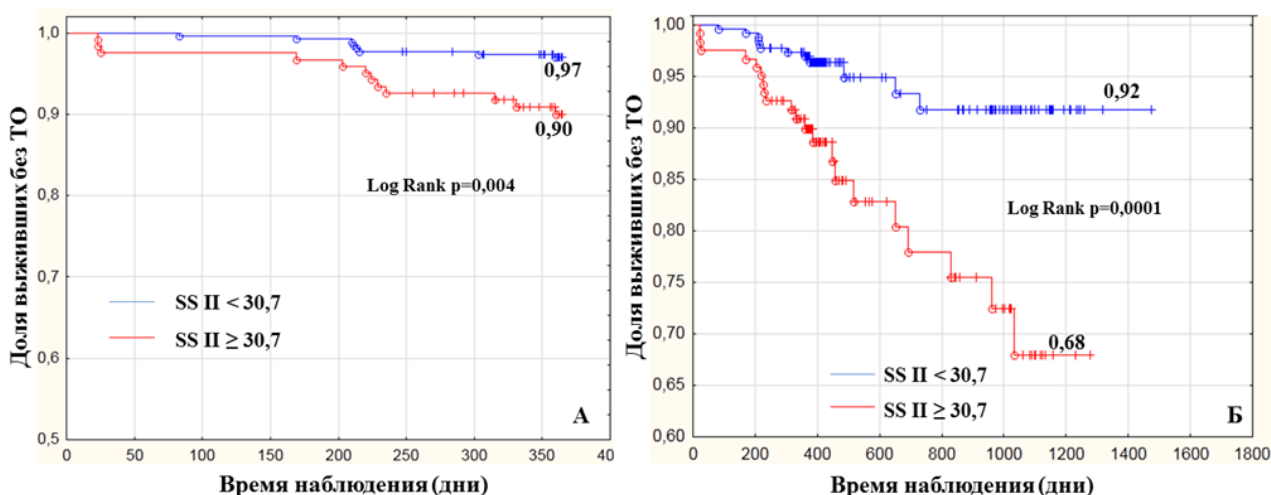


Рисунок 7. Кривые дожития без развития ТО в группах больных, сформированных в зависимости от высокого ($\geq 30,7$) и низкого ($< 30,7$) индекса SS II (А – в течение первых 360 дней, Б – весь период проспективного наблюдения).

Поиск независимых ангиографических предикторов ТО после плановых ЧКВ. В многофакторный логистический регрессионный анализ были включены ангиографические показатели, продемонстрировавшие значимость при однофакторном анализе (см. выше). Независимыми предикторами оказались протяженность стентирования ≥ 34 мм, а также высокий индекс SS II $\geq 30,7$ баллов – см. таб. 5.

Таблица 5. Независимые ангиографические предикторы ТО после плановых ЧКВ.

Ангиографический показатель	ОШ (95%ДИ)	р
индекс SS II $\geq 30,7$ баллов	3,77 (95%ДИ 1,68-8,43)	0,001
длина стентирования ≥ 34 мм	2,98 (95%ДИ 1,33-6,69)	0,008

Таким образом, результаты ангиографического фрагмента нашего исследования свидетельствуют о том, что изолированная оценка ангиографических показателей, в т.ч. с использованием «традиционной» шкалы Syntax, не дает полного представления о прогнозе. Необходим дополнительный учет клинических факторов риска (шкала SS II), среди которых наиболее значимым представляется сопутствующий АПА.

Лабораторная оценка действия клопидогрела и исходы у больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ.

ОРТ к АДФ на терапии клопидогрелом. Исследование ОРТ к АДФ было выполнено у 319 (81,6%) больных. Значения ОРТ к АДФ характеризовались высокой

вариабельностью – от 6 до 357 PRU. Только 78 (24,5%) больных имели значения ОРТ к АДФ, превышающие верхнюю границу терапевтического диапазона (PRU>208).

Нами, как и другими исследователями [Udaya и соавт., 2013; Droppa и соавт., 2015], была выявлена зависимость величины ОРТ к АДФ от сахарного диабета (ОШ = 2,9; 95%ДИ 1,5 – 5,6; p=0,002), ожирения (ОШ = 1,9; 95%ДИ 1,0 – 3,4; p=0,04) и носительства аллелей ослабленного метаболизма клопидогрела (ОШ = 4,6; 95%ДИ 2,4 – 8,8; p<0,001).

Мы не обнаружили взаимосвязи между уровнем ОРТ к АДФ и тромботическими осложнениями в период приема ДАТТ (рис. 8). Средние значения ОРТ к АДФ у больных с ТО и без таковых достоверно не отличались (168,4 ± 73,1 против 168,3 ± 64,3, p=0,9). Считаем также важным отметить, что у подавляющего большинства (78,9%) больных, перенесших ТО, значения ОРТ к АДФ соответствовали рекомендованному «терапевтическому диапазону» (85<PRU<208), а у пациентов, переживших период наблюдения без осложнений, превышение принятой границы «нормы», формально свидетельствующее о высоком риске ТО, было обнаружено в 25,3% случаев.

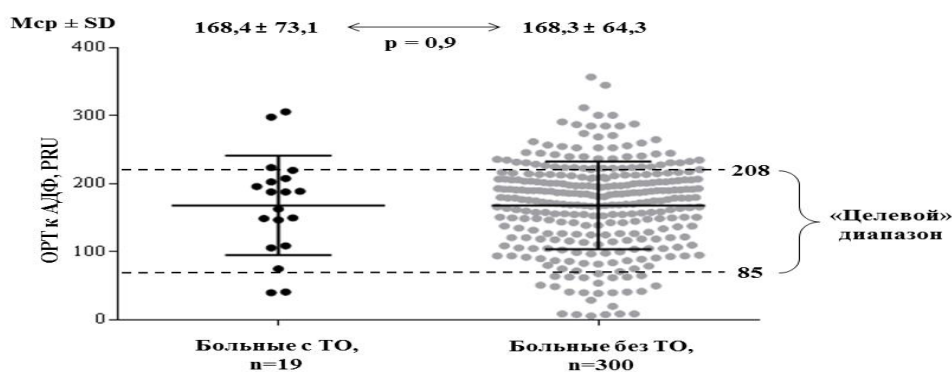


Рисунок 8. Значения ОРТ к АДФ у больных с тромботическими осложнениями и без таковых в период приема ДАТТ, n=319.

Фармакогенетика и исходы терапии клопидогрелом.

Результаты фармакогенетического исследования (CYP2C19 *1,*2,*3,*17) в группах больных, сформированных в зависимости от развития ТО в период приема ДАТТ, представлены в таб. 6. Среди всех носителей аллелей ослабленного метаболизма метаболизма CYP2C19 *1/*2, *1/*3 четырнадцать больных по решению лечащего врача были переведены на прием тикагрелора (n=13) и празугрела (n=1). Поэтому окончательный анализ исходов был выполнен у 367 пациентов (93,8%),

продолживших принимать клопидогрел. Взаимосвязи фармакогенетических показателей с развитием ТО после плановых ЧКВ обнаружено не было.

Таблица 6. Носительство полиморфизмов цитохрома CYP2C19 *1,*2,*3,*17 в группах больных, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия ТО в период приема ДАТТ.

Тромботический исход	Всего, n (%)	Больные с ТО (n=20)	Больные без ТО (n=347)	p
Полиморфизм				
CYP2C19 *1/*1 (достаточный метаболизм), n (%)	161 (43,9)	5(25,0)	156 (44,9)	НД
CYP2C19 *1/*2, *1/*3 (ослабленный метаболизм), n (%)	54 (14,7)	5 (25,0)	49(14,1)	НД
CYP2C19 *2/*2 (ослабленный метаболизм), n (%)	5 (1,4)	0	5 (1,4)	НД
CYP2C19 *17/*2 и *17/*2/*3 (промежуточный метаболизм), n (%)	31(8,4)	2(10,0)	29 (8,4)	НД
CYP2C19 *1/*17 и *17/*17 (усиленный метаболизм), n (%)	116 (31,6)	8 (40,0)	108 (31,2)	НД

Возможными причинами отсутствия пользы от функционального или фармакогенетического тестирования действия клопидогрела в обследованной когорте были использование стентов 2 поколения, характеризующихся относительно низкой тромбогенностью, отсутствие пациентов с недавними ОКС, высокая вариабельность значений ОРТ, относительно небольшое количество пациентов с гомозиготным носительством аллельных вариантов ослабленного метаболизмом клопидогрела (1,3%), а также возможность перехода на другие ингибиторы P2Y12-рецепторов.

Таким образом, по нашим данным, определение уровня ОРТ к АДФ и фармакогенетическое тестирование не приносит пользы при стратификации риска ТО после плановых ЧКВ. Полученные результаты согласуются с недавно опубликованным мнением экспертов ЕКО 2018г о нецелесообразности рутинного определения уровня ОРТ к АДФ и генетического тестирования у больных, подвергаемых ЧКВ.

Д-димер и прогноз больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ.

Повышение принятой верхней границы нормы Д-димера (>500 нг/мл) отмечено у 42,2% больных. Мы, как и другие исследователи [Воробьева Н. и соавт., 2010; Kikkert W. и соавт., 2014], выявили зависимость содержания Д-димера от ряда клинических факторов риска. Уровень Д-димера был выше у женщин ($r=0,15$, $p=0,003$), увеличивался по мере нарастания количества клинических и

ангиографических факторов риска - индекса баллов по шкале SS II ($r=0,36$, $p<0,001$), а также по мере снижения клиренса креатинина по Кокрофт-Голт ($r= - 0,36$, $p<0,001$).

Существенное увеличение уровня Д-димера было выявлено по мере старения больных ($r=0,52$, $p<0,001$), что также является хорошо известным фактом [Mills J. и соавт., 2002; Righini M. и соавт., 2014].

Мы предположили, что отрезные значения, характеризующие риск ТО, изменяются с возрастом. В этой связи был выполнен поиск значений Д-димера, связанных с риском ТО, в различных возрастных группах (I терциль <57 лет, II терциль 57 - <65 лет, III терциль ≥ 65 лет). Медианы содержания Д-димера совершенно логично повышались с I по III терциль, соответственно 288 нг/мл, 393 нг/мл и 602 нг/мл. При этом, различия в содержании Д-димера в группах больных, сформированных в зависимости от развития ТО, были обнаружены только у лиц старшего возраста (≥ 65 лет) – **рис. 9**.

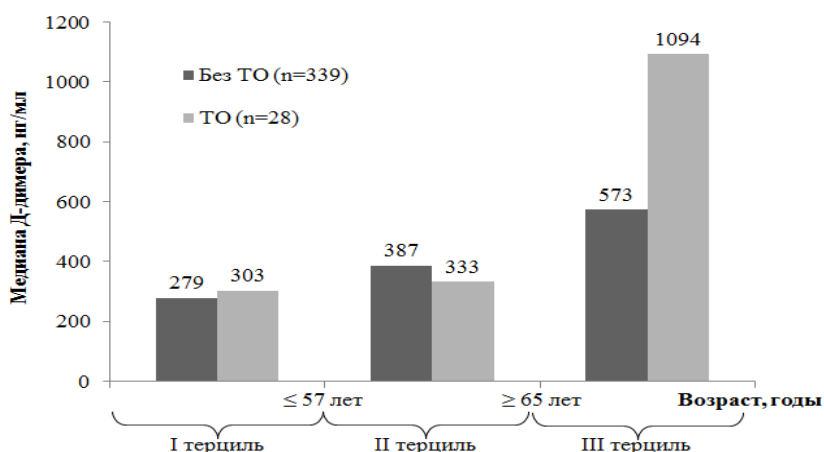


Рисунок 9. Связь уровня Д-димера с ТО в группах больных, сформированных в соответствии с терцилями возраста, n=367.

Проведенный ROC-анализ позволил установить «отрезное значение» уровня Д-димера, ассоциированное с увеличением риска развития ТО: ≥ 810 нг/мл (AUC 0,777, 95%ДИ 0,698-0,83, $p=0,001$), в подгруппе лиц старше 65 лет.

Мы сочли целесообразным провести анализ выживаемости для групп с высоким (≥ 810 нг/мл) и низким (< 810 нг/мл) уровнем Д-димера с помощью критерия Log-Rank (**рис.10**). Как видно, расхождение кривых выживаемости для вышеописанных групп произошло в течение ближайших месяцев от момента ЧКВ (в период приема ДАТТ) и сохранялось при дальнейшем проспективном наблюдении.

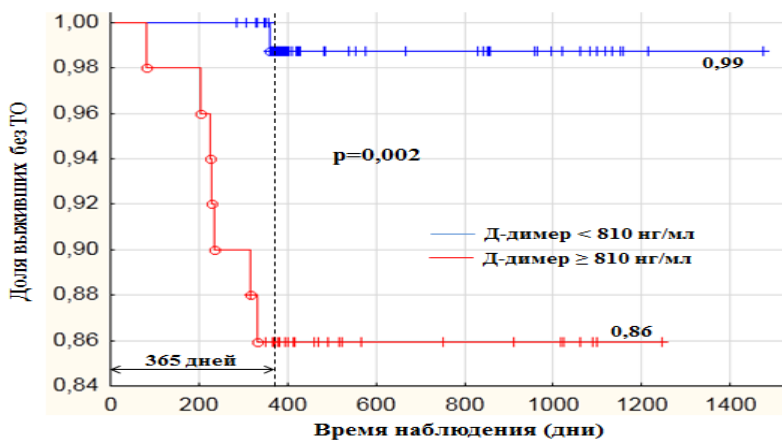


Рисунок 10. Кривые дожития без развития ТО в группах больных стабильной ИБС в возрасте ≥ 65 лет с высоким (≥ 810 нг/мл) и низким (< 810 нг/мл) уровнем Д-димера. Проведенный многофакторный логистический регрессионный анализ, учитывавший клинические факторы риска, связанные с уровнем Д-димера, подтвердил значимость данного показателя как независимого предиктора ТО у больных стабильной ИБС в возрасте ≥ 65 лет: ОШ для уровня Д-димера ≥ 810 нг/мл = 25,4 (95% ДИ 2,3 – 281,5; $p=0,008$).

Итогом настоящей работы стал поиск независимых предикторов ТО в модели многофакторного риска (Кокса). В пошаговый дискриминантный анализ (с поправкой на пол и возраст) были включены все факторы, продемонстрировавшие достоверную связь с развитием ТО в многофакторном логистическом регрессионном анализе. Результаты поиска независимых предикторов ТО после плановых ЧКВ представлены на **рис. 11**.

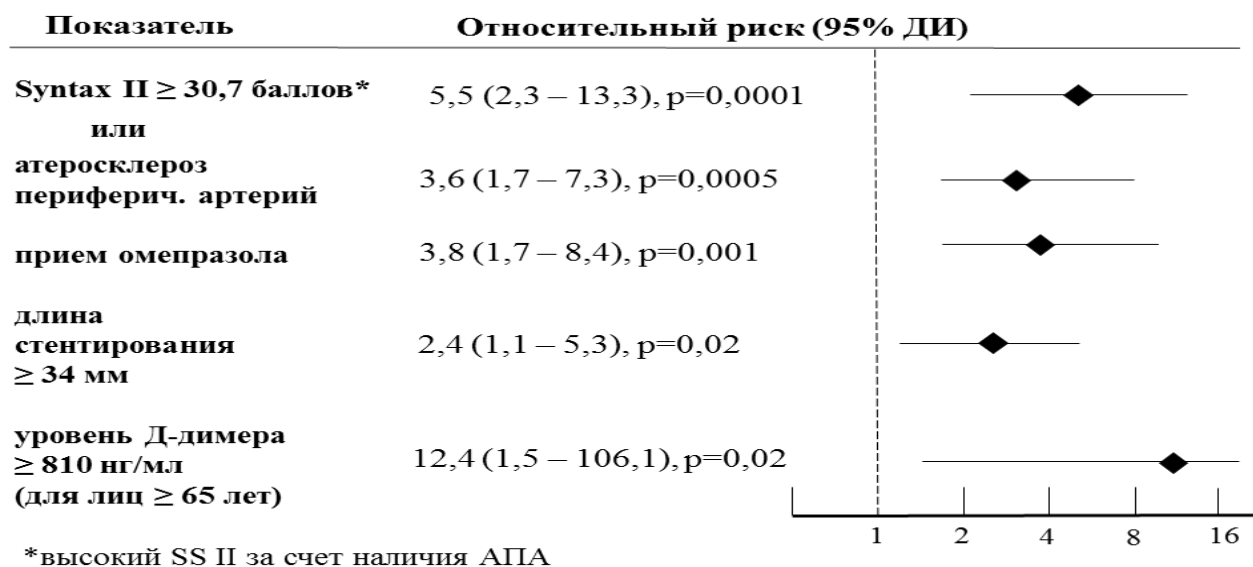


Рисунок 11. Независимые предикторы ТО у больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ (модель многофакторного риска Кокса).

Проведенный многофакторный анализ позволил выявить новые клинические и ангиографические предикторы развития ТО у больных ИБС, подвергнутых плановым

ЧКВ. Ими оказались: прием омега-3 (относительный риск (ОР) 3,8; 95%ДИ 1,7-8,4; $p=0,001$), длина стентирования ≥ 34 мм (ОР 2,4; 95%ДИ 1,1-5,3; $p=0,02$), а также наличие атеросклероза периферических артерий (ОР 3,6; 95%ДИ 1,7-7,3; $p=0,0005$) или высокого индекса Syntax II $\geq 30,7$ баллов (ОР 5,5; 95%ДИ 2,3-13,3; $p=0,0001$). Последние два предиктора, обладавшие примерно одинаковой прогностической ценностью, не могли быть включены в модель одновременно, поскольку, как было отмечено выше, высокий индекс Syntax II у больных достигался в первую очередь за счет сопутствующего периферического атеросклероза. Новым независимым коагуляционным предиктором ТО в группе больных с возрастом ≥ 65 лет оказался уровень Д-димера ≥ 810 нг/мл.

ВЫВОДЫ

1. В обследованной когорте больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ, суммарная частота ТО составила 8,4% (5,6/100 человек/лет).
2. У больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ, независимыми клиническими предикторами ТО являются: сопутствующий атеросклероз периферических артерий (ОР 3,6; 95% ДИ 1,7-7,3; $p=0,0005$) и прием омега-3 (ОР 3,8; 95% ДИ 1,7-8,2; $p=0,0009$).
3. Среди изученных ангиографических и клинико-ангиографических шкал (Syntax, Clinical Syntax и Syntax II) наилучшей предсказательной ценностью обладает шкала Syntax II, учитывающая, клинические факторы риска, в том числе, сопутствующий атеросклероз периферических артерий.
4. В обследованной когорте больных, подвергнутых плановым ЧКВ, независимыми ангиографическими предикторами ТО являются высокий балл Syntax II $\geq 30,7$ (ОР 5,5; 95% ДИ 2,3-13,2; $p=0,0001$) и протяженность стентирования ≥ 34 мм (ОР 3,0; 95% ДИ 1,4-6,5; $p=0,004$).
5. Увеличение риска ТО у больных с сопутствующим атеросклерозом периферических артерий и/или высоким баллом Syntax II отмечается после планового завершения двойной антитромбоцитарной терапии.
6. Оценка действия клопидогрела с помощью ОРТ или фармакогенетического тестирования не приносит дополнительной пользы при оценке прогноза больных ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ.

7. Коагуляционным предиктором ТО у больных стабильной ИБС в возрасте ≥ 65 лет является высокое содержание Д-димера ≥ 810 нг/мл (ОР 12,4; 95% ДИ 1,5-106,1; $p=0,02$). Для пациентов моложе 65 лет связи уровня Д-димера с ТО не обнаружено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Высокая частота ТО, ассоциирующаяся с наличием атеросклероза периферических артерий, диктует необходимость проведения диагностических мероприятий по активному поиску данной патологии у больных, подвергаемых плановым ЧКВ.

Выявление маркеров высокого риска - атеросклероза периферических артерий и/или высокого балла Syntax II может являться основанием для продления двойной антитромбоцитарной терапии свыше «стандартного» срока после ЧКВ.

Исследование содержания Д-димера, наряду с анализом клинико-ангиографических показателей, может быть использовано для оценки риска ТО после ЧКВ. Наиболее целесообразным представляется определение Д-димера у лиц старше 65 лет. Пороговые значения Д-димера ≥ 810 нг/мл.

У больных, нуждающихся в приеме ингибиторов протонного насоса после ЧКВ, следует отдавать предпочтение препаратам данной группы, отличным от омепразола.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Комаров А.Л., **Московкина Е.С.** Современные подходы к стратификации риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам // Атеротромбоз, 2016, № 2, с. 65-80.
- 2) **Новикова Е.С.**, Комаров А.Л., Гуськова Е.В., Шахматова О.О., Деев А.Д., Самко А.Н., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Достаточно ли шкалы Syntax для оценки риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам? // Атеротромбоз, 2017, № 1, с. 80-93.
- 3) Комаров А.Л., **Новикова Е.С.**, Добровольский А.Б., Яровая Е.Б., Гуськова Е.В., Самко А.Н., Панченко Е.П. Прогностическое значение шкалы DAPT и уровня Д-Димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам // Кардиологический вестник, 2018, Т.13, №2, с. 39-47.
- 4) Комаров А.Л., **Новикова Е.С.**, Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Самко А.Н., Панченко Е.П. Новые возможности лечения больных с распространенным атеросклеротическим

поражением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2018, Т. 14, № 2, с. 272-283.

5) Комаров А.Л., Шахматова О.О., Коробкова В.В., **Новикова Е.С.**, Гуськова Е.В., Панченко Е.П. Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств // Терапевтический архив, 2018, № 9, с. 92-100.

6) Лагута П.С., Добровольский А.Б., Гуськова Е.В., **Московкина Е.С.**, Комаров А.Л., Яровая Е.Б., Титаева Е.В., Сторожилова А.Н., Панченко Е.П. Коррекция эффекта фибриногена повышает прогностическую значимость теста VerifyNow у больных ИБС, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство // В кн: Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Екатеринбург – 2016. – с. 307.

7) **Новикова Е.С.**, Комаров А.Л., Гуськова Е.В., Шахматова О.О., Деев А.Д., Самко А.Н., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Роль клинико-ангиографических шкал и показателей гемостаза в оценке прогноза больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам трехлетнего проспективного наблюдения) // В кн. Всероссийская научно-практическая конференция, 57 ежегодная сессия РКНПК МЗ РФ. Материалы конгресса. – Москва – 2017. – с. 9.

8) A. Komarov, E. Guskova, **E. Novikova**, A. Samko A. Deev, A. Dobrovolsky, E. Panchenko. D-Dimer but not platelet function testing improves risk stratification in patients treated with elective PCI // XXVI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2017, abstract supplement p. 317.

9) **Новикова Е.С.**, Комаров А.Л., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Роль показателей гемостаза в оценке прогноза больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного наблюдения) // В кн: Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Москва – 2018. – с. 600.

10) Комаров А.Л., **Новикова Е.С.**, Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам 1-3 летнего проспективного

наблюдения) // В кн: Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Москва – 2018. – с. 1126.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ:

Конечные точки исследования:

- ТО** тромботические осложнения (сердечно-сосудистая смерть, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз периферических артерий)
- АПА** диагностировался при наличии как минимум одного критерия:
- симптомного атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей (перемежающейся хромоты), подтвержденного низким ЛПИ $< 0,9$ и/или наличием стеноза $\geq 50\%$ по данным дуплексного сканирования,
 - атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий со стенозом $\geq 50\%$ по данным по данным дуплексного сканирования,
 - предшествующей реваскуляризации брахиоцефальных артерий и/или артерий нижних конечностей.

АД – артериальное давление
АДФ – аденозина дифосфат
АКШ – аорто-коронарное шунтирование
АНК – артерии нижних конечностей
АСК – ацетилсалициловая кислота
БЦА – брахиоцефальные артерии
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – доверительный интервал
ЕКО – европейское кардиологическое общество
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
и-АПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИПН – ингибиторы протонового насоса
КА – коронарные артерии
КАГ – коронароангиография
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
НД – недостоверно
ОКС – острый коронарный синдром
ОР – относительный риск
ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания

ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиограмма
НУНА – ассоциация сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации сердца
PRU – platelet reactivity units – единицы измерения реактивности тромбоцитов
SS – Syntax score – шкала Syntax
SS II – Syntax score II – шкала Syntax II