

«Г О У» ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО

УДК .....

*на правах рукописи*

**Бобоалиев Сархаджон Маърифалиевич**

**КОРОНАРНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНЫХ  
ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

(14.01.04 – внутренние болезни)

на соискание ученой степени

**ДИССЕРТАЦИЯ**

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук, доцент  
Одинаев Шухрат Фарходович

Душанбе-2020

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>		
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....		5
<b>Глава 1.</b>	Стентирование коронарных артерий и нарушение чувствительности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ОКС: принципы диагностики и медикаментозной коррекции.....	13
1.1.	Гиперагрегационный синдром и роль тромбоцитов в формировании тромбов.....	14
1.2.	Антиагреганты. Определение и клиническая значимость аспиринорезистентности при стентировании.....	23
<b>Глава 2.</b>	Материал и методы исследования.....	45
2.1	Характеристика обследованных лиц.....	46
2.2	Методы специальных и общеклинических исследований.....	54
2.3.	Метод проведения прямого стентирования коронарных артерий.....	58
2.4.	Методы статистической обработки данных.....	59
<b>Глава 3.</b>	Аспиринорезистентность и состояние реологии крови у пациентов с ОКС.....	60
3.1.	Частота аспиринорезистентности у пациентов с ОКС.....	60
3.2.	Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с различной степенью аспиринорезистентности.....	64
<b>Глава 4.</b>	Результаты и клиничко-функциональная эффективность стентирования у больных ИБС у пациентов с различной степенью аспиринорезистентности.....	70
<b>Глава 5.</b>	Сравнительная эффективность различных групп антиагрегантов: ацетилсалициловой кислоты, тиенопиридинов и блокаторов <u>GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в коррекции феномена-аспиринорезистентности</u> .....	87
	<b>Заключение</b> .....	98
	<b>Выводы</b> .....	116
	<b>Практические рекомендации</b> .....	117
	<b>Список цитируемой литературы</b> .....	119

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ-	артериальная гипертония
АД-	Артериальное давление
АДФ-	аденозин - дифосфат
АСС	Американская Коллегия Кардиологов, Американская
АКШ-	аорто-коронарное шунтирование
АТ-III	антитромбин
АСК-	ацетилсалициловая кислота
АЧТВ -	активированное частичное тромбопластиновое время.
АСК ч	чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты;
АСК р	резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты
ВНОК-	Всероссийское научное общество кардиологов
ВТК -	ветвь тупого края
ВЭМ -	VELOЭРГОМЕТРИЧЕСКАЯ ПРОБА
ДВ -	диагональная ветвь
ЗС ЛЖ-	задняя стенка левого желудочка
ИБС-	ишемическая болезнь сердца
ИМ-	инфаркт миокарда
КА-	коронарная артерия
ККС-	каллекреин-кининовая система крови
ЛКА -	левая коронарная артерия
МА-	маргинальная артерия
НУНА -	Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
НС -	нестабильная стенокардия
НК -	недостаточность кровообращения
ОКС -	острый коронарный синдром
ОХ –	общий холестерин
ПКА -	правая коронарная артерия
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
ПТВ-	Протромбиновое время
РВС –	рестеноз в стенке
СН -	сердечная недостаточность
ТВ-	тромбиновое время
ФВ-	фактор Виллебранда
ФВЛЖ -	фракция выброса левого желудочка

- ФДЭ - фосфодиэстераза
- ФК - функциональный класс
- ФР - фактор риска
- ЧКВ - чрезкожное вмешательство
- ЭВП – эндоваскулярные процедуры
- ЭКГ - электрокардиограмма
- ЭхоКГ - эхокардиография

-  
-;

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Во многих странах мира ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующее место в структуре инвалидности и смертности населения. Республика Таджикистан в этом плане не является исключением. За последние годы регистрируются нередкие случаи заболеваемости лиц молодого, трудоспособного возраста. В этой связи данная медицинская проблема здравоохранения приобретает социальный характер. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от ишемической болезни сердца (ИБС) ежегодно умирает более 6 миллионов человек. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности в развитых странах достигает 45% (World Health Organization, 1996, 1997) [96; 75]. Современная медицина располагает множеством усовершенствованных методов лечения инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца таких как: баллонная ангиопластика, хирургическое удаление атероматозных масс, аорто-коронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий. Последняя процедура по данным множества практических врачей и исследований оказалась наиболее высокоэффективной и безопасной процедурой [7; 148; 92]. К настоящему времени методы эндоваскулярных процедур усовершенствованы до предела и выполняются с минимальным риском развития осложнений, обеспечивая надёжный контроль за состоянием ангиопроцессов миокарда [12]. Успешность ангиографической процедуры во многом обусловлена качеством стента морфологией окклюзии и т.д. Современная эндоваскулярная кардио-ангиология использует новые виды стентов, из числа которых наиболее приоритетными оказались стенты с лекарственным покрытием (сиролимусом Cypher и паклипакселем -Taxus [123, 74]. Несмотря на успешность выполнения ангиографических процедур, совершенствование технологий и широкого выбора медикаментозной терапии нередко регистрируются случаи рестенозов, формирования новых тромбов и инфарктов, внезапных фатальных кардиальных событий. В практической кардиологии нередки «тупиковые» случаи, когда

эффективность медикаментозной терапии не способствует даже незначительному улучшению ангиографической и клинической симптоматики пациента. Единственным целесообразным решением данной проблемы остаётся стентирование венечных артерий. Опыт работы с данными пациентами заставляет задуматься о том, что у многих пациентов после успешно выполненной процедуры стентирования коронарных артерий в течение года или некоторого времени формируются осложнения, а возможно и летальные исходы [77; 39]. Вполне своевременно и обоснованно напрашиваются сомнения в тактике ведения, или медикаментозного лечения пациентов после стентирования [109; 168, 169]. Одним из таких вопросов по-прежнему остаётся аспекты эффективности антиагрегантной терапии и возможности ее коррекции. Современные сведения показывают, что для каждого третьего пациента препарат аспирин оказывается абсолютно неэффективным, а его терапевтический эффект неодинаков у разных пациентов. Показатель диапазона резистентности к аспирину и его аналогам в различных кардиологических центрах стран меняется ежегодно от 4% до 45% [194; 120]. В тоже время следует принимать во внимание «истинную» и «псевдо» аспириновую резистентность, которую необходимо рассматривать как изменяющийся показатель. При этом следует учитывать его изменение в результате влияния сопутствующих патологий или хронических заболеваний, таких как хроническая пневмония, сахарный диабет, прогрессирующий атеросклероз и т.д. [31; 208]. Практический опыт и литературные сведения показывают, что врачи в настоящее время назначают различные антиагреганты без учёта чувствительности, зачастую неадекватно или неправильно, несколько препаратов из одной группы. В тоже время в последние годы многими исследователями стал учитываться феномен различной чувствительности к аспирину и его аналогам [152]. Так, в последние годы появился новый «феномен аспиринорезистентности». Учёт этого обстоятельства позволяет своевременно корректировать состояние свёртывающей и фибринолитической системы крови, что позволит

значительно снизить риск развития осложнений после стентирования, формирования новых тромбов и рестенозов [59; 9; 112].

В Республике Таджикистан на сегодняшний день выполнение эндоваскулярных вмешательств проводится на современном уровне с применением совершенных технологий. Однако многие малоизвестные вышеуказанные аспекты остаются также малоизученными и актуальными. При этом необходимо также отметить, что возможные нарушения при климато-географических условиях республики могут усугубляться и создавать дополнительные трудности для врачей. К тому же большая часть пациентов обращаются к врачам на поздних стадиях заболеваний (при окклюзии более 80%), зачастую не выполняют предписаний врача после стентирования, а также самостоятельно меняют терапию, нарушают диету и т.д. Учитывая вышеизложенное можно сказать, что в каждой клинике необходимо обеспечение алгоритма тактики диагностики и назначения адекватной медикаментозной поддержки до и после стентирования, с учётом индивидуальных характеристик реологии и гемостаза крови. Ведущими клиниками в мире на сегодняшний день пользуются методом световой трансмиссионной агрегометрии для исследования функции тромбоцитов (золотой стандарт). Однако отсутствуют единые диагностические критерии и стандарты клинического течения «аспиринрезистентности» и поэтому частота её выявления сильно варьирует в зависимости от изучаемой патологии и используемого метода и составляет от 5 до 70% случаев. В этом плане успешность проведения интервенционных кардиологических процедур во многом определяется своевременностью и адекватностью антикоагулянтной терапии и контролем за динамикой функциональной способности тромбоцитов [33; 155].

## **Общая характеристика работы**

**Связь работы с научными программами (проектами), темами.** Диссертационная работа является фрагментом научной темы кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ им Абуали ибни Сино и посвящена проблеме ранней диагностики и лечению острого коронарного синдрома. Научные исследования также проведены в рамках Национальной программы МЗ и СЗН Республики Таджикистан по снижению сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования:** разработать оптимальные методы коррекции антиагрегантной терапии у пациентов с аспиринорезистентностью при коронарном стентировании.

### **Задачи исследования:**

1. Определить ранние критерии аспиринорезистентности методом сравнительного изучения показателей тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза у чувствительных и резистентных к аспирину пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).
2. Провести анализ отдалённых клинико-ангиографических исходов коронарного стентирования у пациентов с ОКС с резистентностью к дезагрегантной терапии и определить факторы, отвечающие за результаты интервенционной процедуры.
3. Провести сравнительную характеристику лечения гиперагрегационного синдрома клопидогрелем и тенопиридинами
4. Разработать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий и схемы комбинированной терапии антиагрегантной терапией для сложных клинических пациентов с ОКС, направляемых на стентирование коронарных артерий.

**Научная новизна.** Диссертационная работа является одной из первых в области изучения факторов эффективности эндоваскулярных вмешательств на сердце. В диссертационной работе за последние годы обобщён клинический материал, анализирующий состояние реологических свойств



крови во взаимосвязи с аспиринорезистентности и состоянием тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом при подготовке к экстренному и/или плановому стентированию коронарных артерий. Дана сравнительная оценка чувствительности к аспирину у пациентов с ИБС. Выполнен динамический мониторинг за состоянием свёртывания крови с учётом лечения антиагрегантными препаратами из различных групп. С научной точки зрения определенный интерес представляет интерес динамика изменения тромбоцитарного и коагуляционного звена гемостаза при постоянном («слепом») приёме клопидогреля, что по-прежнему не исключает вероятности формирования резистентности и рестеноза стента, а также в отношении образования средних и крупных агрегатов. Совокупность полученных результатов может вносить существенный вклад в научно-практической работе специалистов в области кардиологии.

**Практическая значимость.** В результатах диссертационного исследования представлены доказательства различной чувствительности к аспирину у пациентов с острым коронарным синдромом, направленных на интервенционное лечение. С практической точки зрения выявлены ранние критерии выявления феномена аспиринорезистентности. Предложена схема (алгоритм) тактики ведения пациентов, а также лабораторного контроля за состоянием реологических свойств крови и анализом показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев крови. Для практической кардиологии предложены методы коррекции нарушений реологических свойств крови, в частности при гиперкоагуляционном синдроме предложен ряд препаратов тиенопиридинового ряда и ингибиторов рецепторов гликопротеидов при различной степени феномена аспиринорезистентности.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- Пациенты с ишемической болезнью сердца имеют различную чувствительность к аспирину, причём резистентность к нему увеличивается при формировании острого коронарного синдрома.
- Более чем у 50% пациентов с ОКС до и после госпитального периода стентирования регистрируется гиперагрегационный синдром и неудовлетворительные показатели функциональной активности тромбоцитов, в связи с чем они находятся в группе высокого риска последующих кардиальных событий.
- Стентирование коронарных артерий является наиболее эффективным и безопасным методом лечения стенозов при остром коронарном синдроме, и если ангиографический успех процедуры до стентирования во многом обусловлен морфологическими особенностями стеноза, то после стентирования важная роль принадлежит особенностям реологии крови и качеству антиагрегантной терапии.
- Показано, что аспиринарезистентные больные имеют более выраженные гемостазиологические нарушения за счет активации процесса свертывания крови, что обуславливает высокую вероятность образования тромбов в сосудистом русле. Сочетание кардиоваскулярных рисков на фоне аспиринарезистентности повышают риск кардиальных событий после стентирования.
- Показана высокая степень эффективности препаратов из группы обратимых ингибиторов  $P_2Y_{12}$  рецепторов при неэффективности дезагрегантной терапии препаратами тиенопиридинового ряда и ингибиторами гликопротеиновых рецепторов после стентирования коронарных артерий.

**Достоверность и обоснованность результатов исследования** обеспечена представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа,

системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследований внедрены в практику стационарной и поликлинической службы РКЦ Кардиологии г. Душанбе, в педагогическую деятельность кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также в практическую деятельность кардиологических отделений клиники «Сино».

**Личный вклад автора.** Автор является заведующим кардиологического отделения интервенционной кардиологии клиники «Сино» и им самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертационного исследования, клинический сбор и анализ первичных клинических материалов, результатов показателей общеклинических и специальных методов исследования. Все инструментальные методы исследования, а также стентирование проведены автором самостоятельно. Разработка дизайна диссертационных исследований, формулировка и обоснование цели работы и её задач, динамическое наблюдение за пациентами, статистическая обработка материала и написание работы, выполнены лично автором. Проведено стационарное обследование 120 пациентов с острым коронарным синдромом с информированным согласием на участие в исследовании. Проведение анализов по биохимической части исследований проведены совместно с врачами биохимической лаборатории в отделении функциональной диагностики клиники «Сино».

**Апробация работы:** Основные положения работы доложены и обсуждены на 61-62 годичной научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2014-2015 гг.), а также на конференции молодых ученых ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2016г). Материалы диссертационного исследования также доложены на научно-практической конференции «Вопросы коморбидности в клинике внутренних болезней» (Душанбе, 2018 г), на международном конгрессе кардиологов и терапевтов (Душанбе, 2019), 7-ом Евразийском съезде кардиологов (Ташкент, 2019). Апробация работы

состоялась на расширенном заседании экспертной проблемной комиссии ТГМУ им. Абуали ибни Сино (14.11.2019 г., протокол № 4).

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 17 научных работ, из них 3 в журналах ВАК при Президенте РТ, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 141 страницах компьютерного текста (*шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5*). Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, статистической обработки результатов, трёх глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и списка использованной литературы. Материалы диссертации иллюстрированы 16 рисунками и 13 таблицами. Библиографический указатель содержит 213 источников литературы, из которых 148 на русском и 65 на английском языках.

## **Глава1. Стентирование коронарных артерий и нарушение чувствительности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ОКС: принципы диагностики и медикаментозной коррекции**

Сердечно - сосудистые заболевания и в частности острый коронарный синдром являются доминирующими в структуре заболеваемости и смертности населения во многих странах мира, определяя показатели смертности, трудовые потери и инвалидность, а также психологические нарушения [124;144; 143; 101].

На сегодняшний день многими исследователями доказан факт, что патогенетической и морфологической основой инфаркта миокарда является прогрессирующий атеросклероз и тромбоз коронарных артерий [24; 26; 40]. Коронарная недостаточность при ИБС, развивающиеся в результате окклюзии коронарных артерии сопровождается неизбежным угнетением окислительного фосфорилирования. Ещё несколько лет назад многие патогенетические аспекты инфаркта миокарда были малоизучены и зачастую инфаркт миокарда определял неблагоприятный исход ИБС для пациента. В Республике Таджикистан состояние пациентов с сердечно-сосудистой патологией усугубляется жаркими климатическими условиями, а также особенностями национального питания, что имеет немаловажное значение для клинической картины и прогностической характеристики ишемической болезни сердца [2;187]. В этом плане большинство отечественных исследователей отмечают ежедневное употребление животных жиров пациентами, несоблюдение режима и дозирования питания. Практический опыт позволяет утверждать о том, что в тесном переплетении факторов риска формирования ишемической болезни сердца наряду с привычными факторами риска важная роль отводится приверженности пациента к лечению, низким уровнем жизни, что не позволяет своевременно обратиться к врачу. Несомненно эти аспекты способствуют быстрому прогрессированию атеросклероза. В последние годы появились сведения об

отрицательном влиянии промышленных и экологических факторов на рост заболеваемости населения заболеваниями сердца и сосудов [31; 143].

Современная практическая кардиология располагает большим арсеналом фармакологических средств, которые можно успешно использовать для лечения, но при этом многие аспекты патогенеза и лечения инфаркта миокарда остаются в числе первостепенных задач внутренней медицины. Своевременная и адекватная этиопатогенетическая терапия больных с ишемической болезнью сердца на современном этапе является сложной задачей практического врача, что несомненно, усложняется влиянием новых этиопатогенетических факторов. К сожалению, в практической кардиологии многие из них не учитываются и не принимаются во внимание [7; 55; 179; 213]. На основании множества исследований ведущих мировых институтов и университетов к вышеизложенному следует добавить аспекты несвоевременной этиологической диагностики ишемии миокарда, и вопросы индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, что ускоряет прогрессирование атеросклероза [82; 146].

### **1.1. Гиперагрегационный синдром и роль тромбоцитов в формировании тромбов**

Согласно общедоступной литературе в патогенезе гиперагрегационного синдрома важная роль отводится трём звеньям: нарушению свойств и состава крови; нарушению целостности сосудов; нарушению микроциркуляции. При этом, как указывают авторы необходим дисбаланс патогенетических звеньев на фоне повреждённого эндотелия, что и способствует тромбоцитарному и коагуляционному гемостазу [72]. В физиологических условиях тромбоцитам принадлежит ангиопротективное действие, и они не способны склеиваться с сосудами, т.е. не могут образовывать тромбоцитарную пробку. Как известно нарушение целостности эндотелия сосудов сопровождается активацией тромбоцитов

периферической крови и повышению их адгезивных свойств. Это обстоятельство способствует повышению агрегационных свойств крови и может являться важным пусковым фактором тромбообразования. Вполне понятно, что повышенная агрегационная способность тромбоцитов не всегда является первоначальным звеном и может быть спровоцирована различными другими факторами. Так, наших исследованиях фактором стимулирующим адгезию тромбоцитов является ишемия, прогрессирование атеросклеротического процесса с нарушением целостности эндотелия [72; 17; 18, 145; 166].

Нарушение целостности эндотелия или его повреждение в микроциркуляторном русле неизбежно сопровождается выработкой большого количества активаторов тромбоцитов с образованием агрегатов, которые способны остановить кровотечение в зоне нарушения микроциркуляции. Однако в больших и крупных сосудах для остановки кровотечения необходим ферментативный процесс и патогенетические звенья коагуляционного звена гемостаза. Все патогенетические звенья ферментативного процесса сводятся к трём фазам гемокоагуляции: образование протромбина; синтез тромбина; синтез фибриногена в фибрин. Современная антисвёртывающая система представлена целым рядом ферментов, способные замедлять процесс свёртывания крови. Эти ферменты условно подразделяются на циркулирующие в организме в течение всего периода времени и синтезирующиеся при свёртывании. Для лабораторной диагностики и оценки данной системы во многих лабораториях исследуется антитромбин III. Основным предназначением данного фермента является замедление активности тромбина. Ингибиторная активность антитромбина-3 может усиливаться под влиянием других ферментов и в частности гепарина. Современная фармакология насчитывает множество представителей антикоагулянтов т.е. ингибиторов свертывания крови [50; 72].

Фибринолитическая система крови представлена своими ферментами и активаторами системы фибринолиза. Так, плазминоген присутствуя

постоянно в крови в неактивной форме представляет собой неактивный фермент. Под влиянием активаторов превращается в протеазу и затем в плазмин. При этом процессе основными активаторами плазминогена могут быть как эндогенные ферменты продуцируемые эндотелием и экзогенные к которым можно отнести инфекционные, бактериальные агенты. Важной составляющей физиологической основы является способность плазмينا превращать в фибрин и замедлять или тормозить сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [76]. Во время интервенционных процедур и операционных вмешательствах наиболее частыми причинами являются нарушения со стороны плазменной стадии гемостаза после тромбоцитарных нарушений и гиперфибринолиза. В тоже время необходимо отметить, что дополнительно система гемостаза контролируется антикоагулянтной системой крови. В данном плане активным фактором является антитромбин, который способен инактивировать факторы свёртывания крови и при этом данная система имеет строго сбалансированный механизм. И если на сегодняшний день в литературе множество исследований посвящённых системе гемостаза, то источников по исследованию антитромбину и его патогенетическим факторам малочисленны и спорны. [35].

Основная функция при ингибировании тромбина в организме приходится на правильное и адекватное функционирование антиромбина, который синтезирует сам организм [18, 16]. Помимо антитромбина в организме синтезируется ряд ферментов и протеаз, которые также способны ингибировать тромбин и оказывать наряду с этим обладают противовоспалительным эффектом. Этот эффект намного усиливается в присутствии простациклина и других биогенных аминов, что сопровождается снижением свободнорадикального окисления. Клинические исследования показывают, что это обстоятельство заметно усиливает антиромбический эффект [72]. Исследования функции антитромбина многими исследователями подтверждает тот факт, что он циркулирует в крови в неактивной форме и под влиянием внешних и внутренних факторов,



ферментов активации может медленно переходить в активную форму. Именно поэтому его многие исследователи относят к медленным антикоагулянтам. В практической медицине замечено и подтвержденным остаётся факт его усиления активности и ингибирования под влиянием гепарина. Так, учеными доказано, что гепарин усиливает его ингибиторную функцию до 5000 раз, что зависит конечно же от дозы применения гепарина. Доказанным является обратный эффект который свидетельствует о том, что понижение активности и концентрации антиромбина на половину является главной причиной тромбоэмболических осложнений[16]. В физиологических условиях снижение концентрации антитромбина обусловлено снижением его синтеза, что в свою очередь обусловлено избытком протеазы. Учитывая, что основным органом для синтеза антитромбина является печень, то можно судить о том что любые патологические процессы в печени (опухоли, циррозы, застойная печень) может быть основными причинами нарушения антикоагулянтной функции крови со снижением синтеза антитромбина. [107, 108].

Наряду с ферментными антикоагулянтами в организме присутствуют и другие физиологические антикоагулянты, которые представлены протеинами. Так, основными из них являются протеины С и S. Их эффективность наряду антитромбином незначительна, поскольку их расходование значительно медленнее по сравнению с антитромбином. Данные протеины активизируются тромбином. При этом большая часть тромбина связывается с тромбомодулином при потери возможности активировать синтез и стимуляцию протеинов и систему фибринолиза [116]. Множество литературных данных по системе гемостаза и нарушений тромбоцитарного звена сводятся к тому, что именно такие нарушения являются основными причинами осложнениями после проведения эндоваскулярных процедур [84]. Основными факторами и этиологическими аспектами нарушения функции тромбоцитов большинство авторов считают лекарственные и фармакологические воздействия на кровь, понижение или

повышение температуры организма [78]. На сегодняшний день достоверно известно, что деструкция гликопротеинов в мембранах тромбоцитов крови во время инфаркта миокарда способствуют нарушению адгезивности при соединении с белками крови и в частности фибриногеном и фактором Виллебранта) [113]. Не последнее место среди факторов активации тромбоцитов авторы отмечают в синтезе и выбросе в кровь тканевых активаторов плазминогена, плазмина, а также продукты деградации и метаболизма фибриногена. Также важное значение имеет пониженная температура организма до и после проведения эндоваскулярных операций. Это обстоятельство значительно способствует снижению способности адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, что по всей вероятности обусловлено снижением или нарушением синтеза тромбоксана  $A_2$  [25;26;17]. В тоже время риск кровотечения после операций на сердце может быть в результате гемоделиции [26; 126; 108]. При этом многие клинические и экспериментальные исследования не выявляют зависимости кровотечений с количеством тромбоцитов в крови у человека. Следовательно, в большей степени для нарушения гемостаза имеет качественная функция тромбоцитов, а несколько их количественный характер [137]. При этом риск формирования кровотечения сопряжённого с тромбоцитопатией и в частности с тромбоцитопенией увеличивается после эндоваскулярных процедур и операций. Усугубляющими факторами считаются гипотермия организма, инфузия большого количества крови [78]. В этой связи множество кардиологов сводятся к мнению об отмене антиагрегантов в дооперационный период. Данное предложение также было одобрено группой специалистов из канадского госпиталя кардиохирургии, которые после проведения массового скринингового исследования в 2005 году также предложили отменять аспирин в дооперационный период [171; 113]. Противоположного мнения придерживается ряд авторов которые считают, что при отмене ацетилсалициловой кислоты риск тромбоэмболических осложнений увеличивается в 4-5 раз. По данным проведённой Ушкаловой

Е.А. несоблюдение режима приёма медикаментов пациентами или отказ от приёма жизненно важных и необходимых препаратов повышает риск формирования сердечных осложнений в более трёх раз [129]. Исследования в данном направлении показали, что отмена или снижение адекватной дозы аспирина способствует формированию осложнений в среднем через 10,6 дня, развитие острого коронарного синдрома может возникнуть через 8,5 дней, развитие сосудистых и церебральных катастроф через 14,3 дней.

Большое внимание в последние годы авторы уделяют нарушению целостности и повреждению эндотелия сосудов, что по мнению авторов является главным фактором тромбообразования и формирования ишемии и острого коронарного синдрома [46; 200].

При физиологических и патофизиологических состояниях основные процессы активации функции тромбоцитов и последующая их адгезия при выраженном атеросклерозе рассматриваются многими исследователями как защитная реакция организма на разрыв бляшки. Это способствует более быстрому и прогрессивному процессу регенерации сосудов. Однако, как указывает большинство авторов нарушение данного баланса может способствовать образованию тромба и окклюзии коронарных артерий [62; 198].

Для практического врача кардиолога становится задача подбора антитромбоцитарного препарата, который взаимодействуя с рецепторами на мембране тромбоцитов будет снижать их функциональную активность. В практической кардиологии на сегодняшний день широкий выбор ингибиторов функциональной активности тромбоцитов. Все антиагреганты имеют различные механизмы, воздействуя на различные патогенетические звенья тромбообразования: агрегация, адгезию, снижая риск опасного кардиального события [1]. Клинические и лабораторные исследования прошлых лет показали, что гемостаз во многом определяется активностью функций тромбоцитов как в физиологических, так и при патофизиологических состояниях. При этом важная роль пускового

ёпатогенетического механизма отводится нарушению целостности эндотелия. Именно такое состояние мы можем наблюдать при остром коронарном синдроме и ишемической болезни сердца, что сопровождается высокой степенью прогресса атеросклероза и нарушении внутрисосудистого слоя. [46; 211]. При авторами обращается особое внимание на факт того, что эндотелий сосудов (особенно коронарных) способен усиленно синтезировать специальные вещества типа оксида азота и антитромбические ферменты типа плазминогена, простациклинов [58; 59; 212]. При этом образование тромба невозможно, поскольку в физиологических условиях тромбоциты циркулируют в крови в неактивном состоянии. В свою очередь нарушение внутрисосудистого эндотелиального слоя несомненно активирует плазменногенный и тромбоцитарные этапы гемостаза [46]. Клинические исследования показывают прямую зависимость повышения фактора Виллебранда с площадью повреждения эндотелия, поскольку именно данный фактор имеет способность повышаться при повреждении и является компонентом связывающий эндотелий и рецепторы тромбоцитов. Именно функция рецепторов тромбоцитов типа 1б обеспечивает возможность прикрепления и соединения клеток тромбоцитов с эндотелием, при условии активации коллагена [113]. Процесс прогрессивной активации тромбоцитов осуществляется после их адгезии. С помощью специальных рецепторов, располагающихся на поверхности и взаимодействием с серотонином, адреналином и тромбином происходит более быстрая и прогрессивная активация тромбоцитов, которая обеспечивает нормальное физиологическое состояние крови. Под влиянием данного процесса неизбежно тромбоциты могут изменять свою форму и морфологические свойства, которые обусловлены высвобождением из них большого количества ионов кальция. Кальций при этом является мощным медиатором и показателем функциональной активности тромбоцитов [209; 150]. В свою очередь опосредованно циркуляция свободного и связанного кальция в крови способствует более прогрессивному высвобождению молекул

аденозинтрифосфорной кислоты из гранул, что и является основным механизмом обеспечивающим процессы агрегации тромбоцитов. Важная роль в данном механизме отводится наличию и функциональной способности рецепторов, расположенных на поверхности тромбоцитов. Основной функцией данных рецепторов является способность их прикрепляться на эндотелии сосудов, что особенно характерно для пуринового типа рецепторов и рецепторов протеинового комплекса. Непосредственно усиление процессов агрегации осуществляется при наличии протеазных ферментов [106]. Современными методами исследования обнаружено несколько типов рецепторов тромбоцитов. Как уже упоминалось активация любого типа рецепторов сопровождается избыточным высвобождением внутриклеточного кальция, способностью изменять форму, структуру, что в конечном итоге обеспечивает процессы агрегации тромбоцитов [128]. Сложный патогенетический механизм формирования тромба обеспечивается непосредственным влиянием аденозиндифосфорной кислоты на рецепторы тромбоцитов с ингибированием аденилциклазы. При этом опосредованно происходит дегрануляция тромбоцитов крови и активация всех типов рецепторов тромбоцитов, в особенности рецепторов способных связываться с фибриногеном.

Немаловажным моментом по сообщениям ряда авторов является то, что активированные тромбоциты могут продуцировать в избыточном количестве фосфолипазу с их последующей активацией. Это обстоятельство в свою очередь является стимулятором метаболических процессов арахидоновой кислоты. При этом неизбежным фактором является синтез простагландинов, что совершается под влиянием циклооксигеназы. Наличие у тромбоцитов специфических рецепторов к тромбоксану способствует стимуляции тромбоцитов, под влиянием тромбина или коллагена. Также наличие двух типов рецепторов у тромбоцитов типа PAR-1 и PAR-4 активизируется под влиянием протеаз. В тоже время стимуляция

представленных рецепторов способствует активации фосфолипаз с последовательным ингибированием аденилатциклазы. Из двух видов рецепторов, имеющих у тромбоцитов PAR-1 –обладает наибольшей чувствительностью к тромбину по сравнению с PAR-4. Превосходство в чувствительности составляет от десятков до сотен раз, что вызывает быструю активацию клеток. В патофизиологических процессах именно активация рецепторов PAR-1 способствует быстрому тромбообразованию. Рецепторы PAR-4 обеспечивают нормальное реологическое состояние крови и гемостаз на протяжении всего периода жизни [90; 203; 181, 180].

Конечная стадия тромбообразования обеспечивается рецепторами гликопротеинового типа, которые разделяются на 2б и 3а виды и относятся к классу интегринов. Данный тип рецепторов тромбоцитов в организме человека является наиболее многочисленными [116]. Большая часть рецепторов данного типа расположены на поверхности тромбоцитов и меньшая их часть (не более 20-30%) находятся внутриклеточно, в гранулах и их высвобождение происходит по мере расхода. Непосредственный процесс активации тромбоцитов под влиянием различных факторов обеспечивает трансформацию рецепторов и их взаимосвязь с медиаторами. Так, образование комплексов взаимодействия медиаторов и рецепторов с фибриногеном обеспечивает связь и необратимый процесс тромбообразования. Так, тромбоцитарные агрегаты формируются при соединении с чужеродными факторами при котором происходит разрушение рецепторной грануляции. При данном процессе важная роль принадлежит фактору Виллебранда, который также является активатором формирования агрегатов различного типа [93; 110]. Именно с учётом и анализом патогенетических аспектов тромбообразования многими фармакологическими центрами синтезируются антиагреганты. В этом плане необходимо отметить, что им принадлежит важная роль в послегоспитальном периоде стентирования.

## **1.2. Антиагреганты. Определение и клиническая значимость аспиринорезистентности при стентировании**

Антиагреганты явились прорывом в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и вошли в комплекс патогенетической терапии. Клинические исследования прошлых лет несомненно позволяют утверждать, их высокую эффективность для профилактики сердечно-сосудистой патологии и ишемического инсульта [76; 192; 207]. Важную роль они имеют при интервенционных процедурах и в частности стентировании коронарных артерий. Как было указано нами ранее наибольшее распространение с прошлого века получил родоначальник антиагрегантов аспирин (ацетилсалициловая кислота). Современные антиагреганты представлены и используются в практической деятельности в виде тиенопиридинов и блокаторов рецепторов тромбоцитов. Большинство авторов, а также практические кардиологи заметили, что использование тиклопидина имеет отсроченный эффект и имеет значительно большее количество побочных эффектов, что послужило поводом замены его на клопидогрель [142; 201]. Как и в наших исследованиях, так и в литературных сведениях регистрируются случаи формирования осложнений у пациентов, на фоне приема антиагрегантов [158; 151]. Вполне закономерно возникает вопрос, который интересует многих авторов и практических кардиологов- В чём же причина и патогенетические аспекты терапевтических неудач? В этой связи нами первостепенно изучен аспирин.

Способность ацеилсалициловой кислоты быстро всасываться в желудочно-кишечном тракте используется в современной практике. По данным ряда авторов фармакологический эффект данного препарата составляет не более 30 минут. Ингибирование аспирина в кишечнике сопровождается образованием неактивных форм салицилатов, что снижает биодоступность на 50% [103; 60]. Соединения аспирина в желудке с низкой кислотностью сопровождается сохранением её в неионизированной форме, что позволяет препарату более лучше всасываться. Так, максимальная

концентрация аспирина в крови при приёме средней дозировки и начинается через 40 минут, а антиагрегационная способность и снижение функции тромбоцитов через 60 минут [147]. В этой связи целесообразным является использованием кишечнорастворимых форм аспирина, поскольку в тонком кишечнике среда нейтральная, что значительно быстрее способствует инактивации препарата. С другой стороны использование и применение кишечнорастворимых форм аспирина замедлено, что сопровождается более медленной максимальной концентрацией только через 180 минут.

На фармакологическом рынке данный препарат известен более 100 лет, действие которого известно как антиромбическое. Средняя терапевтическая дозировка 75 мг/сутки в практике используется как для профилактики сердечно-сосудистой патологии, и его эффект к настоящему времени достоверно доказан [43]. Однако имеется ряд сведений свидетельствующих, что регулярная терапия аспирином может предупредить только 25% сложных кардиальных событий [129]. В этой связи с конца прошлого века в практической медицине появился термин и феномен аспиринорезистентности. Так, аспиринорезистентность встречается с различной частотой у населения и индивидуумов [142; 153], с частотой от 8% до 50%. Тем временем многие аспекты и патогенез резистентности к аспирину остаются малоизученным вопросом современной кардиологии. Нет единых критериев и клинических доказательств этого феномена. По всей вероятности в общедоступной литературе многие авторы в этой связи выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [98; 182]. Так, клиническая резистентность по мнению авторов сопровождается неспособностью аспирина предупредить тромбическую ситуацию у отдельно взятого пациента. Биохимическая резистентность сопровождается физиологической неспособностью подавлять функцию тромбоцитов при регулярном приёме аспирина, что должно быть подтверждено лабораторными данными тестами [135].



К настоящему времени хорошо известны патогенетические аспекты влияния аспирина и они сводятся к тому что его влияние оказывается действием необратимого ацетилирования циклооксигеназы [ЦОГ]-1, что в свою очередь способно подавлять синтез тромбоксана А<sub>2</sub>. Это обстоятельство в свою очередь является фактором индукции агрегации тромбоцитов в крови [210; 190]. При этом восприятие и эффективность влияния на всех пациентов различна, а ингибирование и агрегация тромбоцитов находится в строго различной вариабельности у всех индивидуумов [10;60; 20; 19]. Так, сочетанное применение аспирина и тиенопиридинов дополняют фармакологический эффект, путём активации тромбоцитов. К примеру тиенопиридины способны селективно блокировать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и как следствие зависимое увеличение концентрации агонистов крови. Следовательно, ингибирующая связь фибриногена и рецепторов может быть использована в практической деятельности врачей [52; 162]. Однако неоднозначное влияние антиагрегантов может быть снижено не только прямым влиянием антиагрегантов, но рядом побочных факторов (отказ или пропуск приёма препарата; фармакологическая несовместимость с другими препаратами; наличие сопутствующих заболеваний, гипергликемия и т.д.) Среди факторов эндогенного характера при подавлении тромбоцитарной ЦОГ-1 остается малоизученным и спорным, что обосновано генетическим полиморфизмом и влиянием фактора Виллебранда [69; 67; 196; 183]. К данным аспектам необходимо также добавить, что нередко наши пациенты самостоятельно отменяют препараты, заменяют их на дженерики сомнительного производства, а также нерегулярно принимают препарат. Это обстоятельство неизбежно может привести к формированию ложной аспиринорезистентности, затрудняя вопросы лечения таких пациентов. В этой связи многими исследователями продолжают научные исследования в данной области [197]. С клинической точки зрения резистентность к антиагрегантам может быть только наглядно демонстрироваться при возникновении ишемических

событий и кардиальных событий на фоне адекватной антитромботической терапии [102; 202; 153].

Во многих странах и в нашей республике к сожалению отсутствуют критерии стандарта определения резистентности к аспирину и зачастую пациенты с низкой чувствительностью к нему остаются без должного внимания [8; 204; 193]. Диапазон резистентности к аспирину по данным большинства источников в среднем среди пациентов составляет от 5 до 45%, к клопидогрелю — от 4% до 30% [143, 144; 154]. Клинико-лабораторные исследования свидетельствуют о том, что резистентность к аспирину может изменяться в течении суток и зависит от многих параметров и поэтому многие практические врачи не пытаются разделить пациентов как резистентных или гипо-гиперчувствительных к лечению [10, 103]. Это вполне объяснимо характером пищи, временем приёма аспирина, возрастом пациента и многими другими аспектами. В тоже время, как замечают многие авторы, встречаются случаи когда пациент имеет истинную аспиринорезистентность и тогда для такого пациента необходимо глубокое и широкое исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В наших исследованиях из 120 пациентов оказалось с истинной аспиринорезистентностью пациентов, составляя 28%. Для современной кардиологии и практической медицины наиболее приемлемым методом (стандарт) определения функции тромбоцитов является метод трансмиссионной агрегометрия [17, 18]. Однако, по результатам собственных наблюдений такими методами диагностики не обладает ни одна клиника нашей республики.

На протяжении многих лет тысячи пациентов принимают аспирин или другие антиагреганты в низких дозах, но сколько из них находятся на неправильном лечении остаётся неизвестным. Многими исследователями и практическими сотрудниками здравоохранения отмечена резистентность к аспирину и его аналогам и это обстоятельство можно объяснить как появление клинического феномена резистентности. В этом плане ведущие

клиники мира дают точный диагноз антитромботической резистентности на основании глубокого исследования сосудисто тромбоцитарного звена гемостаза и эти исследования входят в комплекс общеклинических исследований [122; 188, 189]. Следовательно, для практических врачей является важным знание патогенетических факторов резистентности, поскольку позволяет своевременно назначать правильно и адекватно дозу и длительность антиагрегантной терапии и предупредить возможные осложнения.

Современная медицина и практическая кардиология ведёт постоянный учет и наблюдение за пациентами с аспиринрезистентностью. Так, ведущие специалисты Научного Центра сердечнососудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН провели многоцентровое исследование, направленное на исследование показателей реологии крови у больных с ишемической болезнью сердца и сердечно-сосудистой патологией [10, 39; 40; 140, 141]. Результаты исследований позволяют нам утверждать о том, что ведущими нарушениями, как правило, являются нарушение функции тромбоцитов [114; 51; 139]. Практические рекомендации данного исследования сводятся к тому, что для пациентов с ИБС необходим регулярный и тщательный контроль реологии крови у пациентов с ИБС, где особое внимание необходимо уделить функции тромбоцитов [140; 90].

Вышеуказанные аспекты диктуют необходимость и правильность методического подхода к вопросам эффективности терапии антиагрегантами при стентировании коронарных артерий, поскольку именно их проходимость обеспечивает успешность процедуры [85; 184]. Большая часть авторов обращает внимание на факт того, что после стентирования коронарных артерий у более 30% пациентов после стентирования снижается чувствительность к аспирину и другим противотромботическим препаратам. Вполне понятно, что наиболее часто сопутствующими патологиями являются сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, заболевания крови, онкологическая патология, которые ускоряют атеросклеротический процесс

[44; 91; 81; 63]. В этой связи нами данная категория пациентов была исключена из исследования. Вопросы различной чувствительности к аспирину и его аналогам, их длительность применения и дозировка до и после коронарного стентирования остаются малоизученными по сегодняшний день [109; 104; 176, 177]. Современные исследования и практический опыт работы в интервенционной кардиологии показал, что на сегодняшний день эндоваскулярные процедуры являются наиболее приоритетными в лечении стенозов коронарных артерий сердца. Следовательно, стентированием артерий можно добиться более быстрого и эффективного избавления пациента от острого коронарного синдрома с последующим адекватным лечением и корректировкой биохимических и лабораторных показателей и питания больного. Однако как показали результаты наших исследований и данные литературы они требуют анализа многих патогенетических аспектов и индивидуального подхода к каждому пациенту.

Учитывая все вышеприведённые данные литературных источников, а также наличия интервенционной процедуры в наших исследованиях нами рассмотрены основные аспекты антиромбоцитарной терапии и стентирования при стентировании артерий при остром коронарном синдроме.

В современной литературе обсуждается множество аспектов и вопросов, связанных с резистентностью к аспирину. Аспекты этиологических факторов резистентности сводятся многими авторами к нарушению биологической доступности препарата в каждом индивидуальном организме. По мнению коллег Международного общества по гемостазу и тромбозу основной причиной резистентности к аспирину является нарушение функции тромбоцитарного звена и тромбоцитов, что нередко обусловлено генетическими отклонениями. Часть авторов придерживается мнения о том, что нарушение алиментарного питания, вредные привычки также могут быть основным пусковым механизмом

нарушение ингибирования тромбосана и нарушения функции тромбоцитов и появления резистентности к аспирину. Современная практическая кардиология и данные литературы сводятся ко многим аспектам нерешенных проблем к которым уверенно можно отнести вопросы аспиринорезистентности. В современной кардиологии согласно критериям и заключениям общества по аспиринорезистентности введено новое понятие как «ложная аспиринорезистентность» [54; 177; 165], Так, наши коллеги утверждают, что истинная резистентность к аспирину может быть обусловлена не только антогонизмом к аспирину, но и влиянием сопутствующей патологии, других медикаментов, заменой брендового препарата на дженерик. Среди данных причин не последнее место авторами отводится биологической несовместимости плазмы крови больного и аспирина, что может быть как приобретённым феноменом, так и быть врождённым генетическим феноменом. Не последнее место в литературе уделяется вредным привычкам и алиментарным факторам АР среди которых на первый план выступают курение, гиперхолестеринемия, диспротеидемия, стрессовые нагрузки, ненормированная физическая активность и нагрузка. Среди указанных причин у нашего населения важной составляющей является снижение биодоступности аспирина. Немаловажное значение имеет низкая приверженность к лечению пациентов. Многие из пациентов не знают те препараты, которые они принимают, поскольку надеются на родственников. Ещё немаловажным фактом является низкая всасываемость препарата из желудочно-кишечного тракта, что может быть обусловлено не только заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и влиянием других медикаментозных препаратов. Среди антагонистов способных снижать всасываемость аспирина являются нестероидные противовоспалительные средства. В аспекте физиологии аспиринорезистентность также может быть обусловлена снижением концентрации или синтеза тромбосана  $A_2$ . Со стороны патофизиологических аспектов немаловажным является укоренное созревание тромбоцитов, на фоне усиленной экспрессии циклооксигеназы в

тромбоцитах, а также снижение активности тромбоцитов под влиянием аденозиндифосфата и коллагена. У части пациентов с выявленной выраженной аспиринорезистентностью учеными выявлено нуклеотидные нарушения на фоне полиморфизма рецепторов тромбоцитов, что в свою очередь конечно же является генетическим моментом и может передаваться исключительно по наследству. Это обстоятельство в значительной мере усиливает риск сердечно-сосудистых катастроф [73; 159]. Однако, многие авторы в результате многочисленных исследований пришли к заключению, что истинная АР (т.е. неполная блокада циклооксигеназы и недостаточность синтеза тромбоксана) регистрируется крайне редко. В большей части случаев регистрируется ложная или псевдорезистентность к аспирину. Причина таких форм АР уже описывались выше и зачастую имеют мофидифицированный тип. В этой связи такая АР может изменяться как течение нескольких часов, так и дней. Такое состояние авторы называют фармакокинетический типы АР и он связан с неполным всасыванием аспирина в желудочно-кишечном тракте. В этом направлении были проведены массовые исследования 400 добровольцев на которых были подтверждены данные исследования [129; 173].

Таким образом, под аспиринорезистентностью понимается неспособность ацетилсалициловой кислоты предупреждать развитие тромботических осложнений, а также адекватно подавлять функцию тромбоцитов вследствие недостаточного ингибирования продукции тромбоксана. Частота данного феномена по литературным источникам варьирует от 5 до 55 % [56; 60].

Анализ литературных данных свидетельствует о многочисленности источников по аспектам резистентности к аспирину и все они подчеркивают основные причины этого феномена. Та, по этим данным основными причинами могут стать: замена препарата-бренда на дженерик, что снижает его биологические и фармакологические свойства. Также важная роль в литературе отводится аспектам правильного питания и адекватности

терапевтической дозировки антиагрегантов, а также фармакологического антагонизма с другими препаратами типа гормонов и нестероидных противовоспалительных. Немаловажная роль отводится и сопутствующей патологии среди которых главная роль отводится нормальной функции желудочно-кишечного тракта, поскольку его нарушение ведёт к сниженной всасываемости и как следствие эффективности. Эти причины несомненно обуславливают несостоятельность и снижение активности тромбоцитов. Немаловажным аспектом данного феномена являются вредные привычки у пациентов, а также техногенные и экологические воздействия, стрессовые ситуации. При этом необходимо отметить, что псевдорезистентность отмечена в наших исследованиях и множества других авторов и она зачастую сводится к отсутствию приверженности к приёму препаратов пациентами [89]. Подводя итог аспектам ложной и истинной резистентности пациентов к аспиринным препаратам можно сказать, что у большинства обследованных основными нарушениями являются изменения фармакокинетических механизмов. Так, являясь основным патогенетическим фактором указанный аспект резистентности к аспирину сопровождается снижением и/или замедлением процессов всасывания кишечнорастворимых форм. При этом ряд авторов указывает на снижение и уменьшение биодоступности аспирина у пациентов с ожирением, что связано с нарушением распределения препарата. На сегодняшний день является спорным вопрос о средней терапевтической дозировке препарата, для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и она считается равной 150 мг в сутки, при условии отсутствия ожирения и наличия на момент назначения явных клинических признаков инфаркта миокарда или тромбоэмболических нарушений [147; 103]. Данный приоритет может быть также использован для пациентов, перенесших кардиальные события (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и т.д.). Как видно данный подход к такой клинической ситуации оправдан, поскольку на сегодняшний день не существует единых критериев резистентности. Помимо

данных аспектов нет критериев и нормативных данных эффективности функционирования тромбоцитов. В наши дни во многих клиниках не проводятся обязательное исследование функции агрегации тромбоцитов. В этой связи многие авторы считают, что антитромботические препараты следует назначать исключительно по наличию клинических симптомов, указывающих на резистентность к аспирину [93].

Фармакологическая продукция рынка нашей республики представлена широким выбором препаратов аспирина, с преимущественным приоритетом кишечнорастворимых форм. Практический опыт показал, что применение низких доз аспирина (75мг/сут) при наличии ишемической болезни сердца при сопутствующих осложнениях создаёт риск формирования тромбоза. С другой стороны неизбежное длительное влиянием салицилатов негативно сказывается на состоянии слизистой желудка и 12-перстной кишки [147]. Современный рынок и аптечная сеть представлена широким выбором антиагрегантов типа: кардиомагнил, тромбоАс, энцелад, клопирель и т.д. Вышеуказанные антиагреганты последних поколений комбинированного состава включающие магний, алюминий имеют приоритет в применении, поскольку имеют высокую степень всасывания и обладают гастропротективным действием. Наличие антацидов в составе позволяет принимать его в течение длительного времени. Помимо данных препаратов на рынке имеется широкий ассортимент антиагрегантов представленных малыми фирмами Индии, Турции, Пакистана и Ирана. Однако, эффективность таких препаратов как нутрел, клопирель и т.д. вызывает сомнения. Исследования, выполненные учеными ассоциации антитромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration), показали улучшение реологических свойств крови у 200 тыс. пациентов с ИБС [117; 118]. Многие клинические исследования подчеркивают, что аспиринорезистентность может проявляться высоким риском формирования тромбоэмболических осложнений не только в сердце, но и других сосудах [129]. При этом часть авторов указывает на сопутствующие факторы риска



такие как избыточная масса тела и ожирение, недостаточная активация тромбоцитов и синтеза тромбоксана.

Ингибиторы фосфодиэстеразы. Тромбоциты, как известно на сегодняшний день способны синтезировать три вида изоферментов, которые регулируют цАМФ тем самым ингибируя эти соединения до неактивных соединений. Препараты данного типа (ингибиторы фосфодиэстеразы) обладают сосудорасширяющим и антиагрегационным фармакологическим эффектом, что обусловлено усилением эффекта цАМФ и снижением захвата аденозина тромбоцитами. Помимо этого многие авторы описывают их сосудопротективное действие. Однако литературные сведения и клинические исследования подтверждающие достоверное преимущество препаратов цилостазол и дипиридамол в сравнении с другими антиагрегантами не были продемонстрированы [125]

Блокаторы аденозиндифосфат (АДФ). Препараты данной группы являются наиболее широко используемыми в клинической практике врачей различных специальностей. Представлены данная группа препаратами самых различных антиагрегантных свойств. Они являются прямыми агонистами регуляции функции тромбоцитов. Патогенетическое влияние их заключается в ингибировании АДФ и ингибировании тромбоцитов. Фармакологический рынок представлен широким разнообразием препаратов данной группы.

Тиенопиридины. Препараты данной группы являются приоритетными в плане резервных медикаментов при недостаточной активности аспирина и других групп антиагрегантов. Патогенетический эффект заключается влиянием на уровне рецепторов тромбоцитов при котором происходит их связывание и модифицирование [98, 205]. Так, блокирование рецепторов мембран тромбоцитов способствует повышению антиромбоцитарных свойств данных препаратов. Однако, по мнению исследователей не все виды рецепторов могут быть чувствительны к данным типам препаратов. При достаточной концентрации тиенопиридинов в крови происходит неизбежное

подавление агрегации на протяжении всей жизни тромбоцита, что обусловлено модификацией рецепторов. Среди побочных эффектов препаратов данной группы многими исследователями регистрируется нейтропения (тиклопидин). Более активным является клопидогрель из препаратов данной группы, его эффективность доказана клиническими и экспериментальными исследованиями. Так, замечено, что клопидогрель в значительной степени снижает риск формирования тромбоэмболических осложнений и показан при инфаркте миокарда, инсульте ишемического генеза, а также при ишемической болезни сердца и прогрессирующем атеросклероза [98, 205]. Еще одним из важных патогенетических свойств является его способность подавлять действие тромбоксана, что усиливает антиагрегантный эффект клопидогреля тем самым снижая риск тромбоэмболических осложнений при остром коронарном синдроме и других сердечно-сосудистых заболеваниях, процедурах стентирования [33].

В клинической практике врачей различного профиля клопидогрель используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими сосудистыми препаратами при атеросклерозе, нарушениях реологии крови с гиперагрегационным состоянием, ишемических повреждениях сердца, головного мозга и т.д. [67, 69, 191]. В сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной кардиологии основными показаниями к назначению клопидогреля являются стентирование коронарных артерий, аорто-коронарное шунтирование и т.д. [48].

Все препараты группы тиенопиридинов подобно и клопидогрелю представляют с собой проактивные химические соединения, фармакологическая эффективность которых обусловлена взаимосвязью с рецепторами тромбоцитов и активацией под влиянием цитохрома CYP<sub>450</sub>. Цитохром в свою очередь синтезируется в печени и концентрация его в печени строго индивидуальная, что и обуславливает отсроченное начало действия у пациентов и различную степень эффективности у каждого индивидуума [70, 47]. Исследования ферментов цитохромного ряда

участвующих в процессах активации рецепторов тромбоцитов типа CYP 450, строго регламентирована генетическими факторами. Так, исследования показывают, что наличие или отсутствие цитохрома CYP 2C19 сопровождается синтезом меньшего количества активных соединений, что обуславливает сниженную функцию ингибирования тромбоцитов. Исследования некоторых авторов показали, что снижение концентрации или отсутствие данного типа цитохрома сопровождается повышенным риском формирования тромбов, ухудшением реологии крови в сторону гиперагрегации и частыми рестенозами стентов после процедуры стентирования [36]. В доступной литературе имеются сведения обратного утверждения, когда у ряда больных с выраженными тромбоэмболическими осложнениями не было выявлено генного полиморфизма [73]. В данных исследованиях также представлены результаты когда фармакологические соединения клопидегреля вступали в химические соединения с цитохромом значительно снижая активность последнего, в тоже время не влияя на активность статинов и других лекарственных препаратов из ряда ингибиторов протонной помпы [41]. Прогрессивное развитие фармакологической индустрии в последние годы разработало новое поколения антиромбоцитарных препаратов, которые влияют только на АДФ зависимые рецепторы тромбоцитов. Наиболее широко используемые в медицине в настоящее время из них являются празугрель и тикагрелор. Антиромбоцитарные препараты 3-го поколения по механизму воздействия и метаболизму менее сложные, а фармакологический эффект их во много раз превосходит группы 2-го поколения и клопидогрель [119]. Клинические и лабораторные испытания показали, что активность метаболитов празугреля и тикагрелора не взаимосвязаны с генетическими изменениями и их антиромбоцитарная и фармакологическая активность не зависят от активности синтеза цитохрома и параллельного применения других лекарственных препаратов [117, 118].

На практических исследованиях, выполненных по программе «Тритон» показана клиническая эффективность празугреля. Так, исследования более 13 тыс. пациентов показали, что приём данного препарата значительно уменьшил осложнения при самых сложных кардиологических вмешательствах. У пациентов после проведения стентирования в сравнении с контрольными пациентами риск осложнений был меньше более чем на 50% [67, 68]. При этом исследования по приёму празугреля показали, что избыточная дозировка препарата грозит формированием геморрагических осложнений, среди которых кровотечения были самыми частыми [95]. Именно по этой причине многие практические врачи и клинические наблюдения не считают целесообразным применение данных препаратов у лиц старческого возраста, больных с нарушениями мозгового кровообращения, ожирением, кахексией. Клинические исследования данных авторов еще раз подчеркивают множество преимуществ применения данных препаратов по сравнению с клопидогрелем в аспекте подавления функции тромбоцитов [157].

**Обратимые ингибиторы  $P_2Y_{12}$  рецепторов.** Данные препараты являются антиагрегантами резервного типа, поскольку ингибиторы рецепторов данного типа вызывают наиболее быстрое и прямое антиагрегантное действие. Это обстоятельство послужило для нас основанием для использования этой группы препаратов при экстренном стентировании. Препараты представлены как перорального, так и парентерального применения. Тикагрелор является прямым ингибитором данного типа рецепторов (таблетированные формы), кангрелор (инъекции), элиногрель (таблетированные и инъекционные формы) [106].

**Тикагрелор**- является препаратом резерва из числа нового поколения антитромбоцитарных препаратов и представитель циклопентилтриазолопиримидинового класса по химической структуре. Фармакологический эффект тикагрелора заключается в том, что он селективный антагонист рецепторов тромбоцитов типа  $P_2Y_{12}$  рецепторов. Взаимодействие на

рецепторы происходит в специальной зоне где отсутствует влияние АДФ. Антиагрегантный эффект препарата начинается через 1 час после применения и продолжается более 2 суток, что служит основанием для его применения в случаях экстренного стентирования. Сравнительные исследования клопидогреля и тикагрелора показали превосходство последнего по фармакологическому эффекту в 3-4 раза[134]. Так, многоцентровые исследования «PLATO» показали, что в группе пациентов с ОКС, принимавших тикагрелор риск сердечно-сосудистой смерти был ниже по сравнению с группой пациентов, принимавших клопидогрель и составил соответственно 9,8% и 11,7%. В тоже время количество и виды осложнений не имела статистических значимых изменений и составила соответственно группам 11,6% и 11,2% соответственно[125].

Современные клинические протоколы ведущих кардиологических центров Российской Федерации основаны на применении в основном на препаратах 3-го поколения антиромбоцитарных препаратов типа блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов при интервенционных процедурах и аортокоронарных операционных вмешательствах. В этом плане препарат тикагрелор является основным рекомендованным при стентировании и формировании ОКС. Только при невозможности и наличии противопоказаний к его назначению авторы рекомендуют назначение клопидогреля обоснованным [121]. Во многих исследованиях отсутствуют или единичные сведения о отсутствии эффективности применения тикагрелора при лечении ОКС, операциях, что делает применение его как основного при лечении ишемической болезни сердца. Помимо этого множество литературных сведений в которых авторы не выявили осложнений при назначении и длительном применении тикагрелора у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта [195; 199].

Среди побочных явлений в исследованиях «PLATO» авторы отмечают, что части пациентов (13,8%) при назначении средней терапевтической дозы

тикагрелора появляется одышка и кашель, которые не связаны с функциональными или органическими изменениями со стороны органов дыхания или сердца [188]. Длительное назначение тикагрелора у 5,8% пациентов отмечалось появлением экстрасистолий, которые регистрировались при Холтеровском мониторинге в течение суток, и таким пациентам решался вопрос об установлении кардиостимулятора. Однако вопросы появления побочных эффектов таких как нарушения ритма сердца и нарушения дыхания остаются открытыми. Хотя в данном плане часть авторов придерживается мнения о том, что механизм формирования побочных эффектов связан с тем, что тикагрелор имеет сходное химическое сродство с аденозином, что сопровождается нарушением его захвата эритроцитами [61].

Среди ингибиторов рецепторов тромбоцитов типа  $P_2Y_{12}$  важное место отводится элиногрелю, у которого во многих исследованиях отсутствовали побочные эффекты. В тоже время фармакологический эффект данного препарата превосходит эффективность клопидогреля и хорошо переносится больными. Функция подавления активности элиногреля более быстрая, но не длительная как у его аналогов, что даёт возможность его применения в экстренных операционных вмешательствах на сердце [42, 47]. В группе ингибиторов рецепторов данного типа имеется еще один препарат- кангрелор. Данный препарат имеет из группы аналогов аденозин-трифосфата т.е. не тиенопиридиновый. Фармакологическая динамика его в плазме крови составляет не более 6 мин, а восстановление функции тромбоцитов регистрируется в течение 60 минут. Клинические и доклинические испытания данного препарата были остановлены в связи с отсутствием превосходства над другими препаратами данной группы и по этой причине он не нашел широкого применения [138].

Важной группой составляющей антиагрегантов являются ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Данная группа препаратов патогенетически влияет на заключительную стадию агрегации

тромбоцитов и образования тромба. Патогенетический эффект заключается в разрыве мостиков соединяющих тромбоциты во время агрегации, и такое препятствие обеспечивает мощный антиагрегационный эффект. В клинической практике широкое применение получили абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Все препараты данной группы применяются исключительно в виде внутривенных инъекций. И если фармакологический эффект абциксимаб заключается в неконкурентном ингибировании гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, то эптифибатид и тирофабан являются конкурентными ингибиторами [128; 156]. Эти препараты могут специфично избирать гликопротеиновые рецепторы и имеют короткий период фармакологического эффекта. [52, 86; 206].

Несмотря на продолжающиеся исследования в области синтеза и производства антиагрегантов многие вопросы остаются еще малоизученными. К примеру в клинической практике не существует препаратов контролирующих активность фактора Виллелебранда, а также ингибиторов коллагеновых рецепторов тромбоцитов.

Последнее десятилетие внушало надежду врачам, когда появились современные препараты группы антагонистов тромбиновых рецепторов. Предположительно ученые полагали эффективное снижение риска кардиальных событий [22]. Однако клинические испытания последних препаратов антогонистов рецепторов тромбоцитов, обладающих селективностью к типу рецепторов PAR-1 не оправдали надежд. Препарат атопаксар к сожалению не нашел широкого применения в клинической кардиологии. Так, его испытания не показали значительного снижения риска кардиальных осложнений у пациентов с ОКС. Следует также отметить замечания некоторых авторов, что у части пациентов развивались тяжелые формы геморрагического синдрома. По этой причине выпуск и производство данного препарата было прекращено. Более длительное применение данного препарата у некоторых больных сопровождалось нарушением функции печени и нарушением ритма и проводимости сердца [138]. Аналогичная

ситуация обстояла и с препаратом вопарксар. Ворапаксар является блокатором рецепторов и широко использовался в кардиопрактике [105]. Недостатком препарата явилась тенденция риска развития геморрагических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Клинические исследования и испытания данных препаратов были остановлены из-за риска формирования кровотечений и особенно у больных с нарушениями мозгового кровообращения [23]. Однако данные результаты исследований предыдущих авторов не исключают возможность использования в кардиопрактике ингибиторов тромбиновых рецепторов.

Среди препаратов антиромбоксанов А-2 наибольшее распространение в клинической практике получили ифетробан, сулотробан, терутробан [174]. Все препараты из данной группы имеют сходное антиромбоксановое воздействие которые были подтверждены во многих клинических и экспериментальных исследованиях. К примеру терутробан считается в экспериментах на животных, которым был сформирован искусственно ИМ показал хороший терапевтический эффект, но при этом не способствовал уменьшению периинфарктной зоны [57, 175]. В доступной литературе не удалось найти сведения по другим препаратам антитромбоксанового ряда. Многие из ингибиторов тромбоксановых рецепторов находятся на стадии клинических и экспериментальных исследований.

Несмотря на множество исследований в области кардиологии и внедрения новых фармакологических препаратов по-прежнему тромбоэмболические осложнения остаются в числе жизнеугрожающих и опасных при ишемической болезни сердца [65, 64, 3]. Глубоко изучены вопросы патогенетического влияния факторов активации тромбоцитов и становлении острых тромбозов с формированием окклюзий в коронарных артериях [49, 160; 161]. С этих позиций синтезированы многие фармакологические препараты для лечения ишемических процессов. Однако многие практические врачи и клиники используют аспирин как основной препарат. В тоже время многие авторы считают правильным сочетание и



комбинированное применение антиагрегантов различных групп при ОКС, что обосновано уменьшением риска формирования жизнеугрожающих осложнений. На наш взгляд более предпочтительными в этом плане являются новое поколения препаратов - ингибиторов рецепторов тромбоцитов. В клинической практике сегодняшний день существует по-прежнему риск формирования тромбоэмболических осложнений при инсультных состояниях, инфаркте миокарда и других патологических состояниях даже на фоне применения антиагрегантной терапии, что является обоснованием для дальнейших научных разработок в области создания более новых медикаментов-антиагрегантов. В тоже время нередко на практике наблюдаются случаи когда избыточное подавление функции тромбоцитов сопровождается формированием геморрагических осложнений. Это обстоятельство требует постоянного контроля реологии крови, что зачастую невозможно в отдалённых клиниках. В этой связи многие схемы и алгоритмы антиагрегантной терапии можно считать несовершенными и требуют дальнейшего изучения. Выбор тактики лечения или профилактики антиагрегантной терапии во многом зависит от фармакологической эффективности самого препарата, индивидуальных свойств организма, фармакокинетики и других факторов. [135; 37; 38;164].

Согласно представленным данным можно утверждать, что ведущие специализированные кардиологические центры на сегодняшний день пользуются трансмиссионной агрегометрией (light transmission aggregometry-LTA [42]. Метод является наиболее простым в использовании и основан на способности ингибирования циклооксигеназы. Способность пропускать лучи света при агрегометрии свидетельствует о наличии тромбоцитарной активности и как следствие наличия аспиринорезистентности[42].

Современная медицина широко использует аппараты RFA для анализа агрегации тромбоцитов. Данные аппараты одобрены организацией по контролю за лекарственными средствами в США. Аппарат имеет кассетные

диски (cartridge-based platelet function tests), что позволяет определить степень агрегации в течении короткого времени. Простота метода определяется временем прекращения течения крови или закрытие капилляра, т.е. времени которое способно обеспечить формирование тромбоцитарной пробки. Помимо этого аспиринорезистентность также можно определить по концентрации тромбоксана, т.е. неспособностью аспирина подавить функцию и продукцию тромбоксана. *in vivo* [42].

Представленные медицинской техникой различных стран агрегатометры типа LTA имеют ряд достоинств среди которых наиболее главным является способность контролировать в динамике эффективность применения антиагрегантов (аспирина, тиенопиридинов и ингибиторов рецепторов тромбоцитов). Недостатки – является трудоёмким методом, который не может быть выполнен у постели больного, а также имеется вариабельность результатов, которая зависит от реагентов.

PRFA-ASA – анализатор оценки функции тромбоцитов: позволяет выполнять исследования у постели больного, простой и быстрый в использовании, исследуется цельная кровь, позволяет мониторировать аспирин, тиенопиридины и ингибиторы П<sub>2</sub>/П<sub>3</sub>a. Недостатками метода являются– зависимость от функции почек, отсутствие специфичности к тромбоцитам.

Для решения вопроса об аспиринорезистентности нами использовался наиболее простой и достоверный анализатор RFA-100. Согласно протоколу обследования все пациенты в клинике «Сино» обследованы с помощью данного аппарата. Основными преимуществами данной аппарата и метода являются то, что процедуру можно проводить не отходя от постели пациента и в экстренном порядке. Для определения аспиринорезистентности при этом используется цельная кровь. Нежелательными факторами метода является зависимость показателя от гематокрита и ФВ, что может в некоторых случаях незначительно исказить истинную резистентность к аспирину. Для мониторинга аспирина является наиболее приоритетным.

Таким образом, литературные сведения последних лет свидетельствуют, что тромбоциты крови имеют важную роль в патогенетических механизмах инфаркта миокарда, их активация и агрегация тромбоцитов способствуют образованию тромба. В свою очередь, тромбоз непосредственная причина практически всех окклюзирующих коронарных событий [127; 100]. С клинической точки зрения нами рассмотрены основные литературные сведения сосудистого гемостаза и антитромбоцитарные препараты. В этой связи стентирование остаётся основным методом коронарного лечения тромбов в коронарных артериях [66; 171; 170].

Практический опыт и анализ литературных источников показывает, что интервенционная кардиология оставляет за собой множество преимуществ и по-прежнему остаётся наиболее эффективной процедурой в лечении ишемической болезни сердца [4; 167; 178]. Даже незначительная окклюзия венечных артерий у большинства пациентов сопровождается ОКС. В тоже время наиболее лучший и быстрый результат лечения заключается в стентировании коронарных артерий, а успешность ангиографической процедуры улучшает клиническую картину заболевания. Полное прекращение или исчезновение острого коронарного синдрома заключается в устранении окклюзии сосудов сердца, а следовательно, и повышении толерантности к физическим нагрузкам и работоспособности пациентов [115; 12, 14, 15; 6]. При правильном питании и соблюдении медикаментозной терапии у большинства пациентов эффект может сохраняться на долгие годы. Однако у части пациентов нередко регистрируется полный возврат ишемии миокарда с возобновлением приступов стенокардии. Это обстоятельство объясняется рестенозом или полной окклюзией новых коронарных артерий, т.е. поражение сосудов *de novo*. Анализ и многолетние наблюдения за такими пациентами показали, что успешность во многом обусловлена не только биологическими свойствами стентов, но адекватностью проводимой медикаментозной

терапией после стентирования [4; 5, 24, 28; 19]. В данном аспекте важная роль принадлежит качеству антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Не последнее место отводится и качеству самого стента. Современные стенты имеют лекарственное покрытие и намного снижают риск рестеноза и повторных эндоваскулярных процедур. Применение в кардиологии стентов с «покрытием» заметно улучшило состояние практической кардиологии и отдалённых результатов после стентирования [4; 32; 97]. Среди наиболее значимых препаратов для покрытия стентов являются сиролимус и паклипаксель. Биологические и фармакологические свойства данных препаратов сводятся к тому, что они обладают многолетней антиагрегационной способностью [87; 136; 30; 172]. Это обстоятельство позволяет их использовать в мелких сосудах сердца и сохранять свободный коронарный просвет в течение многих лет [99; 94; 185, 186, 133, 45, 88, 131]. Однако, как показывают результаты наблюдений практических врачей и практического опыта работы нередко стентированные пациенты прекращают приём поддерживающей терапии антиагрегантами на фоне нарушений режима питания и физической активности, что является причиной формирования повторных тромбоэмболических осложнений [124; 163].

Литературные сведения и анализ многочисленных источников о том, что приём адекватной антитромботической терапии с учётом резистентности к аспирину улучшит качество жизни пациентов с ОКС, а также отдаленные ангиографические и клинические результаты явилось основанием для проведения данного исследования в клинике «Сино».

## Глава 2. Материал и методы исследования

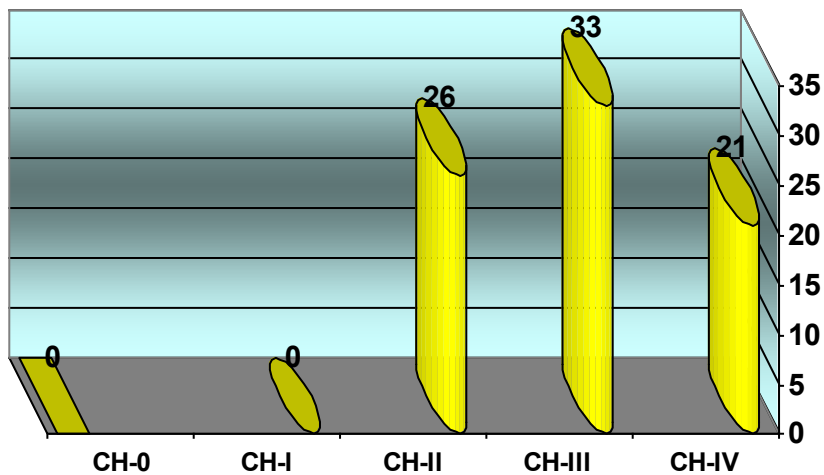
### 2.1. Характеристика обследованных лиц

В диссертационных исследованиях проведено стационарное обследование и лечение 120 пациентов с острым коронарным синдромом. Обследование и стационарное лечение пациентов проводилось в период с 2015-2018 гг. в международной клинической клинике «Сино». Все обследованные пациенты проходили углубленные исследования и стационарное лечение в специализированном кардиологическом отделении. В исследование включены 87 мужчин и 33 женщины. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Согласно протоколу обследования у обследованных лиц собраны анамнестические данные, факторы риска, а также социально-бытовые условия проживания. На каждого обследованного пациента заполнялась специализированная кардиологическая карта, где подробно описаны функциональный класс стенокардии, форма ИБС, локализация ишемии, общеклинические анализы, показатели инструментальных методов исследования. Часть пациентов по показаниям готовилась на стентирование коронарных артерий, после проведения диагностической коронарографии. Диагностическая и лечебная коронарография проводилась в специально оборудованной операционной, а также имела цель определения локализации окклюзии, морфологии стеноза, а также количества поражённых сосудов. Со стороны клинической картины обследованные пациенты имели характерные для стенокардии боли за грудиной. Появление приступов болей пациенты чаще связывали с физической нагрузкой, стрессовыми ситуациями с низкой степенью эффективности к нитратам.

**Таблица 2.1.- Распределение обследуемых по возрасту (120)**

	45-50 лет	51-55 лет	55-60 лет	60 лет и более
Мужчины (87)	13	22	20	32
Женщины (33)	3	6	5	19

Лица мужского пола преобладали и составили 87(72.5%) возраст которых составил  $58,5 \pm 1,1$  лет и 33(27.5%) женщин. Средний возраст обследованных женщин составил  $52,0 \pm 1,0$  лет. Общий средний возраст обследованных пациентов составил  $54,5 \pm 0,6$  лет. Абсолютное количество обследованных имели подтверждённый диагноз ишемической болезни сердца и ОКС данными ЭКГ (таблица 2.1). Средняя продолжительность заболевания имела для нас важное значение и составила у лиц мужского пола  $5,9 \pm 0,6$  лет, а у лиц женского пола  $5,1 \pm 0,6$  лет. Артериальная гипертензия оказалась наиболее частой сопутствующей патологией и составила у мужчин  $7,0 \pm 0,2$  года, у женщин -  $7,2 \pm 0,7$  года. Перенесённый инфаркт миокарда регистрировался у 12(10,0%) обследованных, причём у 4 из них был крупноочаговый, а у 8 мелкоочаговый инфаркт миокарда.



*Рисунок 2.1.- Распределение больных по функциональному классу стенокардии*

Критерии включения в исследование были следующими: ОКС у пациентов обоего пола в возрасте от 35 до 75 лет в первые 24 часа от возникновения симптомов; отсутствие приема до госпитализации антиагрегантов и антикоагулянтов; подписанное информированное согласие. Диагноз ОКС, а в дальнейшем и острого инфаркта миокарда с - или без элевации сегмента ST и положительным тестом на тропонин - Т

устанавливался в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов.

Критерии исключения: сахарный диабет; хроническая болезнь почек 3-5 стадий; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; сердечная недостаточность III стадии; кардиогенный шок при поступлении в стационар.

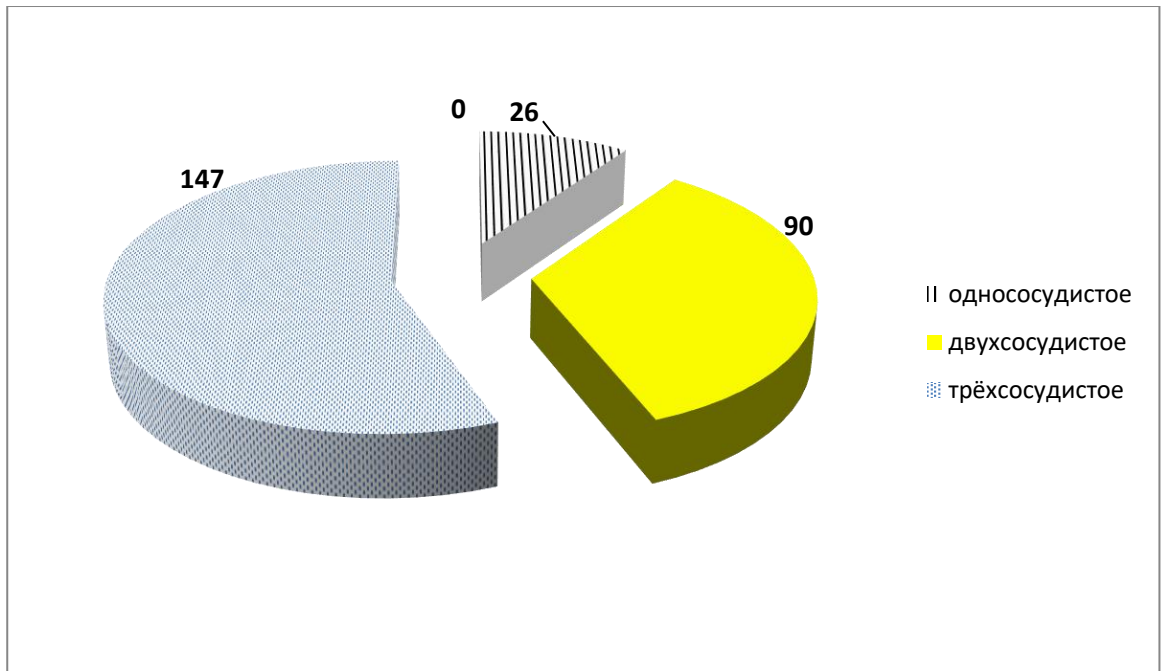
- Пациенты, имеющие психические и неврологические нарушения;
- Аллергические реакции на аспирин, а также нержавеющую сталь;
- Опухоли и новообразования;
- Воспалительные заболевания, инфекционные процессы
- Заболевания крови, ревматизм;
- Недостаточность кровообращения (2 месяца в анамнезе);
- При отказе пациента от исследования на любом этапе обследования.

На первом этапе исследования все пациенты до начала лечения были разделены на группы, чувствительных к АСК (чАСК) и резистентных к АСК (рАСК). Такое распределение пациентов было обусловлено целью нашего исследования, поскольку именно аспиринарезистентные пациенты отбирались для исследования при условии того, что не имели аллергические реакции на нержавеющую сталь и аспирин. Следует отметить, что некоторая часть аспиринарезистентных пациентов по различным причинам (критерии исключения) были исключены. На данном этапе также оценивалось состояние реологических свойств крови т.е. всем обследуемым были проведены исследования следующих показателей: уровень фибриногена, протромбина, протеины S, антитромбин-3, вязкость крови и вязкость плазмы, после чего решалась тактика ведения стентирования.

На втором этапе исследования проводилась диагностическая или лечебная коронарография и стентирование венечных артерий с последующим годовым мониторингом за пациентом. Анализ успешности проведения ангиографической процедуры и стентирования оценивался по велоэргометрии, а также по данным инструментальных методов

исследования и ангиографической характеристики. Стенты устанавливались с лекарственными покрытиями (сирилимуc, эверолимуc, зотаролимуc и пантексель) покрытием. На данном этапе исследования проводились исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Стентирование проведено всем 120 пациентам и выявлено 263 стеноза. В общем количестве мужчинам было имплантировано 184 стентов, женщинам 79 стентов. Ангиографический результат показал, что у большинства пациентов регистрируется двухсосудистое поражение миокарда (90 пациентов), трёхсосудистое поражение регистрировалось в 147 случаях и имплантировано по 3 стента одновременно. Женщинам имплантировано 79 стентов, из которых большее количество (39 случаев) регистрируется с трёхсосудистым поражением сердца. Соответственно количеству поражённых венечных артерий в миокарде обследованные пациенты распределялись на группы: однососудистое, двухсосудистое и трёхсосудистое поражение) (рисунок 2.2)



*Рисунок 2.2- Распределение больных в зависимости от количества поражённых артерий*



**Таблица 2.2.- Ангиографическая характеристика стенозов**

Показатель	Мужчины n=83	Женщины n=37	Всего 120
Кол-во стенозов	<b>184</b>	<b>79</b>	<b>263</b>
Однососудистое	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>26</b>
Двухсосудистое	<b>58</b>	<b>32</b>	<b>90</b>
Три и более стенозов	<b>108</b>	<b>39</b>	<b>147</b>
Степень стеноза (%)			
>60-70%	41 (34,1)	8 (6,6%)	49(40,8%)
>70-80%	13 (10,9%)	14 (11,6%)	27 (22,5%)
>80-90%	30 (25,0%)	15 (12,5%)	46 (37,5%)

*Примечание:- % рассчитан от общего количества обследованных*

К моменту госпитализации в стационар с диагнозом острый коронарный синдром всем пациентам была проведена диагностическая коронарная ангиография, а в отдельных случаях были одномоментно имплантированы стенты. До проведения стентирования для больных были характерны типичные приступы загрудинных болей для стенокардии напряжения. Общее количество стенозированных окклюзий в коронарных артериях сердца составило 263. Эндovasкулярная процедура проведена всем обследованным. В общем количестве установлено 184 стентов. Всем обследованным пациентам была проведена лечебная или диагностическая коронарография, которая была проведена повторно через 12 месяцев по клиническим показаниям. Критерием повторной ангиографии были возобновление стенокардии. Все ангиографические процедуры и эндovasкулярные процедуры проводились согласно общепринятым рекомендациям Европейского общества кардиологов (2005 г). Распределение выявленных стенозов (In-stent) проводилось согласно международной классификации Mehran 1999. Так, по результатам стенозы были распределены следующим образом: локальный тип окклюзии- 62 стенозов, диффузный тип- 83 стенозов, диффузно-пролиферативный тип- 76 стенозов,

полная окклюзия- 42 стенозов. Обследованные также распределены в зависимости от установленных стентов (таблица 2.3.).

**Таблица 2.3.- Типы имплантированных стентов**

<b>Кол-во артерий</b>	<b>I сосуд</b>	<b>II сосуда</b>	<b>III сосуда</b>
<b>Типы стентов</b>	<b>n =58</b>	<b>n=80</b>	<b>n =83</b>
<b>Xience</b>	<b>42</b>	<b>66</b>	<b>79</b>
<b>RESOLUT</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
<b>Optima , GREAS</b>	<b>28</b>	<b>24</b>	<b>-</b>

*Примечание: % рассчитан от общего количество имплантированных стентов*

Окклюзированные стенозы распределены согласно общепринятой международной классификации и Американской коллегия кардиологов. Морфологические особенности стенозов также оценивались согласно Американской ассоциации сердца.). стеноз типа В<sub>1</sub> относили при наличии одного морфологический признака типа В<sub>2</sub> при 2 и более морфологических признака [130, 80].

#### Тип А

- Дискретный (длина стеноза менее 10 мм). Концентрический. Простой доступ
- Неангулированный сегмент артерии с ровными контурами поражения
- Отсутствие или незначительная кальцинация стеноза Неустьевая локализация
- Отсутствие в зоне стеноза крупной боковой ветви. Отсутствие тромбоза.

#### Тип В

- Тубулярный (длина 10-20мм) Эксцентричный
- Умеренная извитость (стеноз включает не более двух изгибов более 45°)
- Умеренная ангуляция (45°-90°)1. Неровный контур поражения
- Умеренная или выраженная кальцинация стеноза
- Окклюзия давностью менее трех месяцев. Устьевое расположение
- Бифуркационное расположение.

Наличие тромбоза. Тип С

- Диффузный (длина стеноза более 20 мм)
- Выраженная извитость (наличие более трех изгибов более 45°)
- Выраженная ангуляция (изгиб артерии в зоне стеноза более 90°)
- Оклюзия давностью более трех месяцев Угроза окклюзии большой боковой ветви во время процедуры

Клиническим успешным результатом стентирования нами считался исчезновение или отсутствие приступов болей, при снижении дозы применения нитратов и других спазмолитиков. Оценка ангиографической успешности результата стентирования проводилась по степени окклюзии. Так, успешность считалась при наличии остаточного стеноза не более 30% с восстановлением кровотока согласно классификации до TIMI-3. Также успешность оценивалась при отсутствии диссекции интимы, тромбоза стента, подкожной гематомы. Оценка качества антеградного кровотока проводили по классификации TIMI[130]. TIMI 0 — антеградный кровоток отсутствует (просвечивания контраста ретростенотически не определяется). TIMI 1 -через окклюзированный сегмент отмечается пропульсивный кровоток с контрастированием короткого постокклюзионного сегмента, однако дистальное русло не заполняется полностью. Просвет артерии в месте окклюзии не визуализируется.

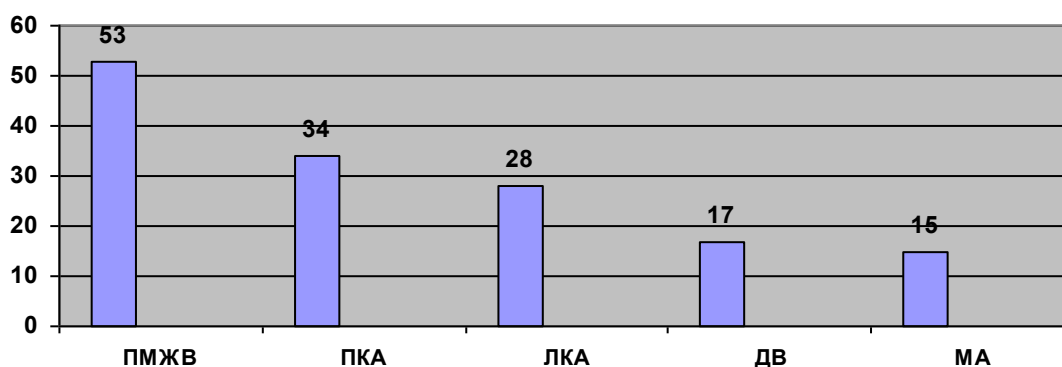
TIMI 2- ангиографически виден просвет сосуда на месте проведения коронарной ангиопластики. Определяется антеградный кровоток с заполнением постокклюзионного сегмента, но заполнение носит замедленный или нечеткий характер.

TIMI 3 -полное исчезновение имеющегося до окклюзии коллатерального кровотока в окклюзированную артерию. Антеградное, четкое и «тугое» всех дистальных сегментов и вторичных ветвей.

Основными показаниями к проведению эндоваскулярной процедуре (стентирование) являлась подтвержденная ишемия миокарда с наличием окклюзии венечной артерий, а также полная окклюзия сосуда, многососудистое поражение миокарда, при фракции выброса не менее 45%.

Доступ к интервенционной эндоваскулярной процедуре проводился кардиологом, который и определял метод стентирования.

Среди поражённых окклюзией сосудов миокарда в большей части регистрировались поражения и окклюзии передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ- 53 случая – 44,1%), правой коронарной артерии (ПКА-34 случая, 28,3%), левой коронарной артерии (ЛКА -28 случаев, 23,3%), диагональной ветви ДВ- 17случаев, 14,3%), маргинальной артерии (МА- 15 случаев, 12,5%) (рисунок 2.3.). У части пациентов регистрировались многососудистые поражения, причём с окклюзиями более 2 стенозов в одной артерии.



*Рис. 2.3.- Локализация стенозов (окклюзий) сосудов сердца*

Согласно международным протоколам тем пациентам, которые готовились на стентирование назначался аспирин 200-300 мг/сут, а после проведения стентирования назначался плавикс или клопидогрель 75мг/сут в течение 12 месяцев. Помимо этого назначался аспирин 200 мг/сут. Поддерживающая доза аспирина при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта снижалась или заменялась на другой препарат из группы антикоагулянтов. Также основанием для отмены аспирина являлся феномен резистентности при двухкратном исследовании.

Оценку результата стентирования оценивали не только по клинической картине, но и отсутствию ранних послеоперационных осложнений таких как: рестеноз и тромбоз стента, гематомы в месте проведения катетера, диссекции интим. Остаточный стеноз при более 30% нами относился как неудовлетворительный результат. К

неудовлетворительным результатам также относили пациентов при возникновении нарушений ритма и проводимости сердца, наличие приступов стенокардии и формировании повторных инфарктов миокарда. Согласно принятым международным стандартам повторный инфаркт миокарда считался положительным после стентирования только при трёхкратном повышении биомаркеров некроза (Thygesen K., ESC/ACC/AHA/WHF, 2007)

В течение года после проведения стентирования за пациентами проводился динамический мониторинг с оценкой показателей крови и гемодинамики. При появлении какого-либо кардиального осложнения (инфаркт миокарда, возобновление стенокардии) проводилась повторная ангиография с ангиографической оценкой нецелевых сосудов. Так, при наличии стеноза в нецелевой артерии и прогрессировании стенокардии и, появлении клинических признаков рестеноза проводилось повторное стентирование сосуда. Соответственно нецелевые сегменты (т.е. появление новых сегментов- окклюзий) не учитывались в общем диссертационном исследовании.

Наблюдение в течение года за пациентами осуществлялся согласно протоколу наблюдения ведущих кардиологических центров Российской Федерации и Республиканского клинического центра г. Душанбе[130]. Следовательно, клинические и ангиографические симптомы осложнений регистрировались в до и после выписки пациента из стационара. Через 6 месяцев с целью контроля состояния крови и гемодинамики всем обследованным пациентам проводились общеклинические исследования, а также инструментальные методы исследования. Оценка клинического состояния проводилась также по нагрузочным пробам, данным показателей ЭКГ и ЭхоКГ, холтеровского мониторингования. Особое внимание учитывалось приверженности к лечению: регулярность приёма препаратов, соблюдение рациона и правильности питания, режима сна и бодрствования, физической активности и т.д. АГ определяли по классификации ВОЗ,

Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007г. Недостаточность кровообращения оценивали по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA).

На третьем этапе исследования проводилось оценка эффективности применения различных групп антикоагулянтов. Для оценки эффективности различных антикоагулянтов использовались препараты из последних групп. В частности нами использовался плавикс из группы тиенопиридинов, а также тикагрелор.

Тикагрелор-представитель нового химического класса циклопентилтриазоло-пиримидинов является селективным неконкурентным антагонистом P2Y<sub>12</sub> рецепторов. Тикагрелор обеспечивает более мощное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелем, приводит к большей эффективности в предотвращении смерти от сердечно-сосудистых осложнений, ИМ или инсультов по сравнению с клопидогрелем. С этой целью нами обследовались после стентирования 2 группы пациентов из группы АСК-р по 10 чел. Первой группе пациентов назначался плавикс в дозировке 150 мг/сут, 2-ой группе назначался тикагрелор. Все пациенты получали поддерживающую терапию: β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ фермента, статины. При этом оценивались следующие показатели в динамике 1-5 и 7-е сутки. В открытое проспективное сравнительное исследование включены 20 аспиринорезистентных пациентов с ОКС (13 мужчин 8 женщин). У всех обследованных изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: число тромбоцитов, а также определялась активность фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови. Исследовались следующие показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень антитромбина III (АТ III). Обследование пациентов и лабораторные исследования проведены на базе международной клиники «Сино» (таблица 2.4).

**Таблица 2.4- Объём выполненных исследований**

Группы		Кратность исслед-й	Число обслед-х	Общ. кол- во исслед	
<i>Госпитальный период</i>					
▪	Общеклинические исследования	методы	2	120	240
▪	Коронарография		2	80	160
▪	ЭВП-стентирование		2	80	160
▪	ЭхоКГ		1	80	80
▪	Исследование вязкости крови и плазмы		2	80	160
▪	ЭКГ		2	80	160
▪	Нагрузочные пробы и ВЭМ			80	80
<i>После госпитальный период</i>					
	Коронарография			69	69
•	ЭВП-стентирование			7	7
•	ЭхоКГ		1	69	69
•	Исследование фибринолитической активности крови больных ИБС		1	69	69
•	Исследование показателей вязкости крови		1	69	69

## **2.2. Методы специальных и общеклинических исследований.**

Специальные методы исследования проводили согласно общепринятым методикам исследования для клиники «Сино», а также Республиканского клинического центра кардиологии г. Душанбе (зам. глав. врача Файзуллаев Х.Т.).

ЭКГ. Запись проводили на аппарате KENZCarlio - 302 (Япония). Эхокардиография проводилась на аппарате Vivid 3 pro в М- и В-режимах. Для определения систолической функции левого желудочка определяли КДР ЛЖ в см, КСРЛЖ в см, ФВЛЖ в %. ФВЛЖ вычисляли по формуле Teinholz по данным М-модальной ЭХО-КГ. Также определялись размеры ЛП в см, толщина задней стенки ЛЖ в см, межжелудочковой перегородки в см, СДЛА в мм. рт. ст., региональная сократимость ЛЖ и зоны гипо- и акинезии в В-режиме.

Вязкость крови и плазмы исследовали с помощью ротационного вискозиметра Rotovisco-100 (фирма «Haake», Германия). Определялось напряжение сдвига при скорости 200 об. в/с в заданном режиме работы. Расчет вязкости крови и плазмы проводили по формуле:

$$N = \frac{A \times t \times St \times 1000}{M \times D \times So}$$

где  $\eta$  - вязкость крови (сП),  $t$  - напряжение сдвига (Па),  $D$  - скорость сдвига (с<sup>-1</sup>),  $St$ ,  $So$  - значения шкалы.

Изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на агрегометре «LA230-2 БИОЛА» (Россия). Определялась активность фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови.

Исследовались следующие показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), антитромбина III (АТ III) на анализаторе «STA-COMPACT» (Швейцария).

Коронарная ангиография. Ангиографию проводили в рентгеноперационной комнате оборудованной ангиографическим комплексом «SIEMENS» (Германия). Заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения Бобоалиев С.М. При трансфеморальном доступе под местной анестезией раствором новокаина 1% в количестве 15 мл производили пункцию правой бедренной артерии по Сельдингеру. Затем в просвет артерии устанавливали интродьюсер с гемостатическим клапаном. При трансрадиальном доступе (наличие серьезной болезни аортоподвздошной области, которая препятствует или затрудняет катетеризацию с бедренной стороны; риск кровотечения, тяжелое ожирение, невозможность соблюдения постельного режима) под местной анестезией раствором новокаина 1% (1 мл) производили пункцию лучевой артерии в области запястья иглой длиной 2,5 см калибра 21 G. Затем вводили проводник диаметром 0,018" длиной 50 см. По месту пункции делали неглубокий надрез длиной 0,5 см, игла извлекалась, и на ее место по проводнику вводили интродьюсер с гемостатическим клапаном. Через



интродьюсер в лучевую артерию вводили смесь 20 мг лидокаина (2 мл 1%) и 200 мкг нитроглицерина в 10 мл изотонического раствора.

Селективную КАГ проводили по методике Judkins (Зингерман Л.С. 1966, Петросян Ю.С. 1974, Савченко А.П. 2001, Judkins М.Р. 1967). В качестве рентгенконтрастного вещества применяли «Визипак» или «Омнипак» (Nycomed . Швеция). Препарат вводили в ЛКА по 8-10 мл со скоростью 3-4 мл/сек, в ПК А по 6-8 мл со скоростью 2 мл/сек. Получаемое изображение записывалось на CD – R диск. ЛКА изучали в шести стандартных проекциях: переднезадней, правой и левой косых проекциях с краниальным и каудальным отклонениями, боковой проекциях. ПКА изучали в двух стандартных проекциях: левой и правой передних косых. Анализ коронароангиограмм осуществляли на компьютерном мониторе «SIEMENS» (Германия). При описании коронароангиограмм коронарные артерии были разбиты на следующие сегменты: 1. ствол левой коронарной артерии ЛКА; 2. правая коронарная артерия ПКА; 3. передняя межжелудочковая ветвь ПМЖВ; 4. Огибающая артерия; 5. Маргинальная артерия; 6. ДВ-диагональная ветвь. Также оценивалась степень стеноза коронарных артерий (менее 50%, до 75%, 75-90%, более 90%, субтотальный стеноз, окклюзия; длина пораженного сегмента (менее 10 мм, более 10 мм); контуры атеросклеротической бляшки (ровные, неровные); форма стеноза (концентрическая, эксцентрическая); наличие отложений кальция в коронарной артерии; наличие и характер коллатерального кровообращения (0, I, II, III степень). При ангиографической характеристике окклюзии коронарных артерий использовалось их деление на 2 типа: I и II. При рентгеноморфологической характеристике стеноза определялись типы стенозов (13, 14, 53) по классификации ACC/AHA. Тип А: дискретность; концентричность расположение в проксимальном или среднем сегменте под углом 45° к длинной оси сосуда; гладкая поверхность бляшки; отсутствие кальциноза, устьевого стеноза, полной окклюзии, признаков пристеночного тромбоза, боковых ветвей в месте стеноза; длина не более 15 мм; тип В:

тубулярные бляшки протяженностью более 1 см, но менее 2 см; расположение бляшки под углом более 45° к длинной оси сосуда; извитость проксимального сегмента; эксцентричность; неровность поверхности бляшки; умеренный кальциноз; устьевой стеноз; наличие пристеночного тромбоза; ветвление сосуда в месте стеноза с калибром боковой ветви менее 2 мм; наличие тандемного стеноза (две локальные бляшки с промежутком между ними не более 5 мм); тип С: диффузность поражения; чрезмерная извитость проксимального сегмента; расположение стеноза на изгибе сосуда под углом более 90° к длинной оси сосуда; отхождение крупной боковой ветви (калибром более 2 мм) в месте стеноза; дегенерация старых венозных шунтов с наличием рыхлых стенозов; длина поражения более 2 см; изъязвленная, неровная поверхность с наличием «второго контура» сосуда; мешковидное (локальное или диффузное) аневризматическое расширение просвета сосуда; стенозы анастомозов венозных шунтов с переходом частично на тело шунта. Основным критерием успеха процедуры являлся остаточный стеноз менее 20% и кровотока ТИМІ-III. Оценка проходимости коронарных артерий осуществлялась по критериям, предложенным в 1985 г. Исследовательской группой ТИМІ (Trombolysis in Myocardial Infarction) (Ellis S.G. et al., 1990). Под диссекцией понимали разрыв структур стенки артерии. При наличии диссекции интимы коронарной артерии после баллонной ангиопластики, класс определяли по классификации Американского национального института сердца, легких и крови (NHLBI): А, В, С, D, Е [Бабунашвили А.М. и соавт. 1996, Файзуллаев Х].

### **2.3 - Метод проведения прямого стентирования коронарных артерий**

Стентирование коронарных артерий с предилатацией. Показаниями для стентирования коронарных артерий являлись: плановое стентирование; диссекция класса D, E, F; неоптимальная геометрия просвета артерии (остаточный стеноз более 50%). После определения показаний к коронарному стентированию определяли нужный размер стента и подготавливали стент к процедуре (соотношения стент/сосуд - 1,1:1). Под местной анестезией раствора новокаина 1%-5 мл выполняли пункцию правой бедренной артерии по Сельдингеру. При трансрадиальном доступе выполняли пункцию лучевой артерии. В просвет артерии устанавливали интродьюсер с гемостатическим клапаном. Внутриартериально вводили 15 000 Ед. гепарина. В устье коронарной артерии устанавливали проводниковый катетер. В просвет проводникового катетера через Y-образный коннектор с иглой вводили проводник. Затем проводник продвигали через стенозирующий участок коронарной артерии до дистальных отделов. Размер стента определяли по данным контрольной КАГ. Затем подготавливали стент к процедуре. Размер стента подбирали до соотношения стент/сосуд - 1,1:1. Систему доставки стента проводили по проводнику до тех пор, пока маркеры, обозначающие концы баллонного катетера не перекрывали целевой стеноз. Затем баллон со стентом постепенно раздували до давления 12-16 атм. После тракции оценивали степень раскрытия стента. Если стент не полностью прилегал к стенке сосуда, расширился не симметрично или его поперечное сечение не достаточно велико по сравнению со смежным контрольным сегментом, выполняли дальнейшее расширение при более высоком давлении до достижения оптимального результата. После извлечения проводника выполнялась контрольная КАГ.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (v.6.0), SPSS (v.11.5). При описании количественных показателей, имеющих непрерывный спектр значений, приводились среднее значение (M) и стандартной ошибке ( $\pm m$ ). Множественное сравнение независимых отборок проведены методом Anovo (по H-критериям Круснеля-Уолса); парные сравнения независимых выборок проводили по U критериям Матни-Уитни, а парные сравнения зависимых выборок проводили по критериям Вилкинсона.

Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **Глава 3. Аспиринорезистентность и состояние реологии крови у пациентов с ОКС**

### **3.1. Частота аспиринорезистентности у пациентов с ОКС**

Практический опыт работы с пациентами, имеющими ишемическую болезнь сердца показывает, что эффективность применения аналогичных препаратов у пациентов различна. В этом плане необходимо отметить, что в последние годы всё чаще стали дискуссионными вопросы резистентности к аспирину во всем мире. Истинная резистентность к аспирину или аспиринорезистентность считается клиническим симптомом когда ацетилсалициловая кислота не способна угнетать активность и функцию тромбоцитов, а также неспособна понижать синтезирование тромбоксана  $A_2$ . При этом необходимо подчеркнуть, что наиболее частая причина АР – низкая комплаентность приему АСК [60; 117]. Анализ возможных патогенетических факторов способствующих формированию АР показал, что среди них ведущее место занимает низкая приверженность пациента к лечению, не соблюдение режима питания, а также взаимодействие с другими препаратами. Помимо это необходимо отметить, что большинство пациентов заменяют оригинальный препарат на дженерик. Все указанные факторы способствуют синтезу тромбоксана  $A_2$ . При этом не исключается высокая вероятность повышенной ингибиции его в желудочно-кишечном тракте, а также гиперлипидемия, курение и генетические особенности, обусловленные полиморфизмом генов. Зачастую различная степень АР у пациентов создаёт трудности в тактике лечения основного заболевания [111; 118; 135].

В этой связи на первом этапе исследований до проведения стентирования все пациенты распределялись на АСК- резистентных (рАСК) и АСК-чувствительных (чАСК). Все 120 пациентов с ОКС, нуждающихся в стентировании коронарных артерий проходили обследование и лечение в кардиологическом отделении международной клиники «Ибни Сино».

В комплекс медикаментозной терапии были включены В-адреноблокаторы (конкор 5мг/сут), статиновые препараты (атовостатин-10

мг/сут), ИАПФ, антикоагулянты (клопидогрель- 75 мг/сут). Всем обследованным пациентам согласно протоколу проводилось обследование в первый и последний день лечения в стационаре. Обследование включало: запись ЭКГ, ЭхоКГ, определение основных показателей липидного спектра, а также оценка агрегации тромбоцитов. Для определения агрегации тромбоцитов использовали наиболее простой прибор PFA-100. Показатели функции тромбоцитов и липидного обмена проводились двукратно: при поступлении в стационар и на 10-12 день пребывания в клинике. Аспиринорезистентность оценивалась с помощью PFA в обязательном порядке согласно протоколу обследования. Представленный для клинической практики аппарат позволяет количественно оценить функциональную активность тромбоцитов. Основными положительными аспектами данного метода являются простота использования, быстрота метода. Это обстоятельство позволяет выделить группу-риска пациентов с возможными осложнениями, обусловленные недостаточностью антикоагулянтной системы организма. Для группы риска пациентов, которым необходима антикоагулянтная терапия данный метод позволяет эффективно подобрать вид и дозу антикоагулянта. Клиническим феноменом резистентности к аспирину считается время закрытия капилляра менее чем за 170 секунд, когда норматив данного показателя составляет от 170 до 300 секунд [83].

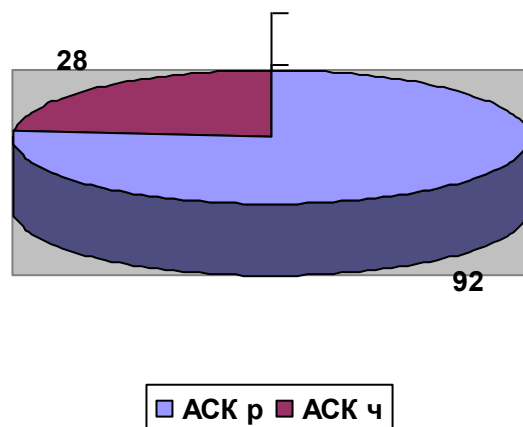
Из общего числа обследованных на 3-5 день применения 300 мг/сут АСК у большинства обследованных данное время уменьшилось в среднем составляя 130 сек. Так, из общего количества пациентов у большинства время аспиринорезистентности укладывалось в нормальные показатели и незначительно снижались, что свидетельствует о снижении агрегации тромбоцитов. Однако, из общего числа обследованных у 28(23,3%) пациентов не регистрировалось снижение уровня закрытия капилляра в предельно допустимое время и оставалось на уровне более 300 сек. Следовательно, у данных пациентов, уровня снижения агрегации

тромбоцитов не происходит и их можно отнести к резистентным к аспирину. Это обстоятельство позволило нам распределить пациентов на АСКрезистентных- 28 пациентов и АСКчувствительных -92(76,7%) пациента (таблица 3.5).

**Таблица 3.5- Распределение обследованных пациентов по эффективности к аспирину**

	АСК 300 мг/сут (n=120)			
	до 170 сек	171-210 сек	220-290 сек	Более 300 сек
1 день	18	27	39	36
5 день	18	32	42	28
Ложная АР	-	5	3	8

Таким образом, начальная терапия АСК оказалась клинически эффективной у большинства пациентов. Так, значительное улучшение реологических свойств крови регистрировалось у 16 (13,3%) пациентов. Анализ результатов полученных исследований позволил нам выделить наиболее приоритетные изменения в показателях 2 групп пациентов: 1-ая группа была статистически значимая по отношению к резистентности к аспирину и его аналогам; 2-ая группа пациентов при лечении аспирином была чувствительная к аспирину (т.е. регистрировалась гипоагрегация. Количество пациентов с сохранением повышенной агрегационной способности тромбоцитов осталось -28 (23,3%) человек (рисунок 3.4.). У данных пациентов применение аспирина не вызывала агрегации тромбоцитов, даже при условии повышении дозы до 300 мг/сут. По причине того, что дальнейшее увеличение дозировки препарата и увеличение продолжительности лечения могло вызвать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта терапия препаратом была прекращена.



*Рисунок 3.4. Распределение пациентов по чувствительности к аспирину*

По результатам нашего исследования аспиринорезистентность регистрируется у 28(23,3%) из 120 пациентов с ОКС. У таких пациентов состояние крови может быстро переходить в гиперкоагуляционное состояние с риском формирования тромбов и увеличения зоны некроза. Из 120 обследованных нами пациентов с ОКС большая часть 92 (76,7%) оказалась чувствительной к АСК и 28 (23,3%) оказалась резистентной к АСК. Необходимо отметить, что на фоне двойной дозировке АСК в течение 5-6 дней не отмечалось изменение показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена крови, а увеличение дозировки сопровождалось риском развития осложнений.

Учитывая высокую степень риска формирования осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом необходимо проведение ангиографии и стентирование коронарных артерий. При этом наиболее важным аспектом успешности ангиографической процедуры зависит от эффективности антиагрегантной терапии, что диктует необходимость исследование на аспиринорезистентность пациентов.



### **3.2. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с различной степенью аспиринорезистентности**

На втором этапе исследований нами изучалась состояние свёртывающей и антисвёртывающей системы крови у обследованных пациентов. Со стороны реологических свойств крови изучены показатели тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, фактор Виллебранда), а со стороны плазменного гемостаза (концентрация фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, уровень антитромбина III. Обследование пациентов и лабораторные исследования проведены на базе клинических и биохимических лабораторий клиники «Ибни Сино».

Показатели реологических свойств крови со стороны тромбоцитарного гемостаза позволяет утверждать, что у резистентных к аспирину пациентов концентрация тромбоцитов снижена в сравнении с чувствительными к аспирину пациентами и показателями контрольных показателей (таблица 3.6.). Так, число тромбоцитов у резистентных к АСК составило  $143,0 \pm 4,5$  что статистически значимо меньше по сравнению с контрольными показателями и группой пациентов с АСКч, соответственно ( $205,0 \pm 2,5$  и  $208,0 \pm 4,0$  тыс/мкл). Следовательно, можно предположить, что риск спонтанной агрегации тромбоцитов у рАСК пациентов на терапии АСК сохраняется выше контрольных значений. Нарушение целостности эндотелия неизбежно сопровождается повышением активности фактора Виллебранда, что подтверждается и нашими исследованиями. Так, активность ФВ оказалась повышенной в сравнении с контролем ( $112 \pm 2,0\%$ ) у обеих групп пациентов и составила соответственно  $136 \pm 1,5$  и  $159 \pm 3,5\%$ , что статистически значимо по сравнению с контрольными показателями. Одним из важных показателей, который учитывался нами в исследованиях это АЧТВ. Данные показатели даю возможность вполне оценить внутренние факторы свёртывания крови (фактор-12, 11, 9, и 8).

**Таблица 3.6- Показатели свертывающей системы крови у лиц с аспиринорезистентностью**

Показатели	Контроль (20)	АСК ч (n=20)	АСК р(n=20)
Тромбоциты, тыс/мкл	205,0±2,5	208,0±4,0	143,0±4,5*
АЧТВ, сек.	40,4±2,1	42,3±3,3	35,7±3,6*
ТВ, сек.	17,1±1,1	18,0±1,2	15,0±1,5
ПТВ, %	83,2±7,5	84,0±3,3	89,1±5,8*
Конц-я Фг, г/л	3,0±0,47	3,44±0,58	3,32±0,46
АТ-III, %	78,7±4,5	85,5±6,5	77,5±3,5
Протеин С, %	90,1±7,5	92,1±4,6	93,1±5,0
ФВ (%)	112±2,0	136±1,5*	159±3,5
Вязкость крови, сп	3,55±0,04	3,48±0,04	3,76±0,02 P<0,001
Вязкость плазмы, СП	1,04±0,01	1,05±0,05	1,01±0,02 P<0,001

*\*-статистически значимые различия с контрольными показателями  
Фактор Виллебранда, % 1 12*

*АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время.*

*чАСК - чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты;*

*рАСК - резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты;*

*ТВ- тромбиновое время*

*ПТВ- протромбиновое время*

*АТ-III- антитромбин*

Результаты нашего исследования АЧТВ у АСК-ч достоверных различий в уровне тромбопластинового времени не регистрировалось и в среднем соответствовало контрольным показателям. При этом необходимо отметить, что у резистентных к АСК пациентов отмечается тенденция к укорочению АЧТВ и составляет 35,7±3,6 сек. Практическими врачами многих ведущих клиник оценка данного показателя помимо системы

гемостаза, помогает оценить возможность и эффективность терапии гепарином.

В клинической практике нами исследован из важных показателей свёртывания крови –показатель тромбинового времени. Данный показатель характеризует завершающий этап свёртывания крови. И предназначен для оценки функции ингибирования активности тромбина в динамике проводимого лечения [83]. Так, контрольные показатели ТВ составили  $17,1 \pm 1,1$  сек не имея достоверных различий с показателями АСКч –пациентов. Незначительная тенденция к укорочению ТВ регистрировалась у пациентов с АСКр, составляя в среднем  $15,0 \pm 1,5$  сек.

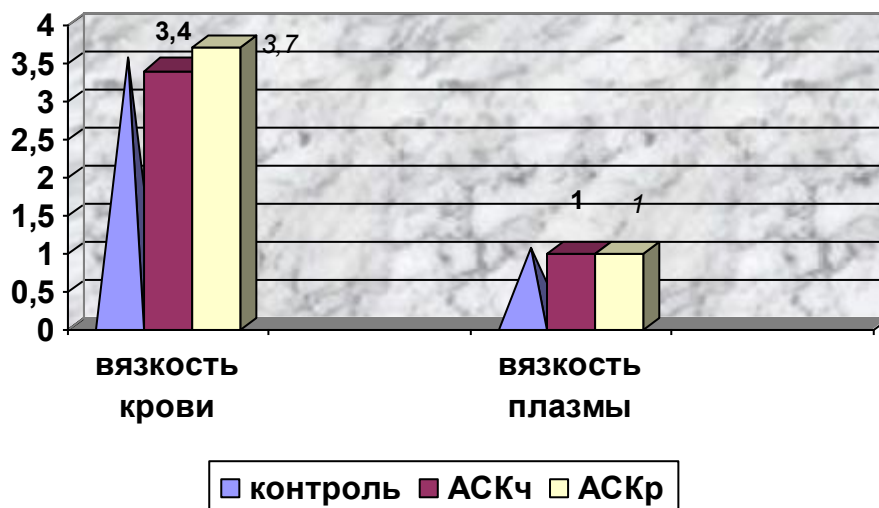
Более важное значение для контроля эффективности оральных антикоагулянтов имеет протромбиновое время (ПТВ), поскольку позволяет оценить и контролировать седьмой фактор свёртывания крови, а также другие факторы свёртывания. По результатам исследования статистически значимые различия имеются в группе пациентов с АСКр, у которых ПТВ можно считать повышенным  $89,1 \pm 5,8$  %.

Уровень фибриногена в крови не претерпевает статистически значимых различий в группах и в сравнении с контрольными показателями. Так, при контроле  $3,0 \pm 0,47$  г/л уровень фибриногена в группах колеблется от  $3,44 \pm 0,58$  до  $3,32 \pm 0,46$  г/л оставаясь в пределах нормативных данных. Так, снижение концентрации Фг наблюдается при избыточной тромболитической терапии. Однако в клинической практике нередко регистрируется истинная гиперфибриногенемия, которая не всегда может свидетельствовать о риске тромбического состояния, поскольку может быть следствием повышения как белка острой фазы при других патологических состояниях.

Антикоагулянтная система представлена показателями естественных антикоагулянтов в крови, в частности антитромбин III (АТ-III). Данный показатель имеет принципиальное значение в проведении планового и экстренного стентирования, а также операционных мероприятий. Снижение концентрации естественного антикоагулянта может приводить к

тромбообразованию. Так, по данным результатов исследования у АСКр пациентов имеется снижение уровня антиромбина и составляет в среднем  $77,5 \pm 3,5\%$  при контроле  $78,7 \pm 4,5\%$ . Помимо этого показателя имеется статистически значимое снижение протеина С, что можно рассматривать как фактор риска тромбообразования. Согласно литературным сообщениям протеину С принадлежит функция торможения процесса свёртывания крови при условии активации белка. В свою очередь активации может происходить только при наличии ионов кальция и протеина S, а также фосфолипидов.

Изменения и нарушения исследуемых показателей свёртывающей и антикоагулянтной системы крови неизбежно должны влиять на состояние вязкости крови и плазмы. В этом плане необходимо отметить, что при нормальных показателях вязкости плазмы у пациентов (соответственно АСКч и АСКр  $-1,05 \pm 0,05$  и  $1,01 \pm 0,02$  сп) отмечается незначительная тенденция увеличения вязкости крови у АСКр пациентов и составляет в среднем  $3,76 \pm 0,02$  сп (контроль-  $3,55 \pm 0,04$ ) (рисунок 3.5).



*Рисунок 3.5. - Показатели вязкости крови и плазмы у обследованных пациентов с ОКС*

Результаты исследования показателей свёртывающей системы крови показали некоторые различия, принципиально не влияющие на качество жизни пациента. Однако, как нам известно, при патологических сдвигах в

организме состояние крови может быстро переходить в гипер или гипокоагуляционное состояние с риском формирования тромбов или кровотечений. Реологическими особенностями крови у пациентов с резистентностью к аспирину регистрируются показатели повышенной агрегации тромбоцитов, которые сохраняются при применении дозировки аспирина в два раза больше средней терапевтической. У пациентов с различной чувствительностью к аспирину наибольшие изменения регистрируются со стороны тромбоцитарного звена, что выражается в повышении фактора Виллебранда. Это обстоятельство по всей вероятности обусловлено нарушением целостности эндотелия при котором ФВ неизбежно повышается (рисунок 3.6).

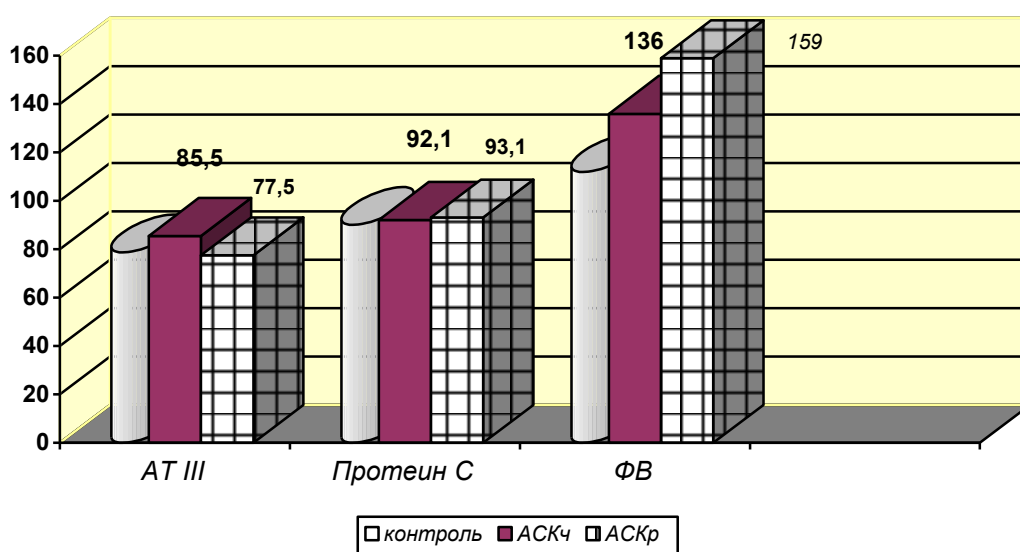


Рисунок 3.6.- Коагуляционные показатели крови у обследованных пациентов с ОКС

Подводя итог первому этапу исследования можно утверждать, что диапазон резистентности к аспирину среди обследованных 120 пациентов с ОКС находится в пределах 23-25% к аспирину. Это обстоятельство нами рассматривалось как терапевтическая резистентность- изменяющаяся величина подобно артериальному давлению. В этой связи нами была обеспечена качественная медикаментозная терапия. У части пациентов в течение длительного периода времени (4-5ней) сохранялась резистентность к аспирину даже при приёме высокой суточной дозировке -200 мг. Это

послужило обоснованием исследования эффективности терапии антиагрегантами и исследования состояния свёртывающего потенциала крови. Состояние реологических показателей крови аспирирезистентных пациентов показывают гиперагрегационный синдром, что выражается в повышении фактора Виллебранда. Так, повышение ФВ свидетельствует о нарушении и дисфункции эндотелия и по его уровню можно предполагать о площади ишемии. Также регистрируется снижение антитромбина III, повышенная вязкость крови и плазмы. Следовательно, такая клинико-лабораторная характеристика может свидетельствовать о возможности формирования окклюзионных поражений венечных артерий и как правило быть причиной жизнеугрожающих кардиальных событий.

#### **ГЛАВА 4. Результаты и клиничко-функциональная эффективность стентирования у больных ИБС у пациентов с различной степенью аспиринорезистентности**

Учитывая высокую вероятность формирования осложнений в раннем и позднем периоде после эндоваскулярного вмешательства нами в течение 1 года проводился динамический мониторинг пациентов. Всем 120 пациентам после стентирования коронарных артерий проведены клинические, инструментальные и функциональные пробы для оценки деятельности сердечно-сосудистой системы. Анализ и оценка ангиографической и клинической успешности стентирования проводилось с учётом степени окклюзии артерий, морфологических особенностей стеноза и степени восстановления кровотока. Лица мужского пола составили 87 (72,5%) человек, а лиц женского пола было 33 (27,5%) человек. Средний возраст лиц мужского пола составил  $58,5 \pm 1,1$  лет, а у лиц женского пола средний возраст составил  $52,0 \pm 1,0$  лет. Общий средний возраст всех обследованных пациентов составил  $54,5 \pm 0,6$  года. Всем обследованным пациентам диагноз ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома подтверждался клиничко-лабораторными данными и инструментальными методами исследования. Стентирование проведено всем 120 пациентам и выявлено 151 стенозов. Согласно международной классификации стенозов Mehran (1999) все стенозы были распределены по морфологии и степени окклюзии. Из 151 (100%) стеноза степень окклюзии  $>60-70\%$  имели 52 (43,4%), степень окклюзии от 70-80% имели 22 (18,3), степень окклюзии 80-90% регистрировалось в 46 (38,3%) случаев. По классификации международного общества интервенционных кардиологов все выявленные окклюзии распределены следующим образом: локальный тип стеноза - 32(26,6%) случаев; диффузный тип окклюзии - 44 (36,6%) случаев; диффузно-пролиферативный тип окклюзии - 32 (26,6%)случая; полная окклюзия венечной артерии - 12(10,0%) случаев. По результатам ангиографии и стентирования частота локализаций пораженных сердечных

артерий была такова: окклюзии ПМЖВ (передней межжелудочковой ветви)- у 40 (33,3%) больных, ПКА (правой коронарной артерии)- у 32 (26,6%) больных, ЛКА (левой коронарной артерии)- у 24 (20,0%) больных, диагональной артерии (ДА)- у 15 (12,5%) больных, маргинальной артерии (МА)- у 9 (7,5%) больных (таблица 4.7).

**Таблица 4.7- Ангиографическая характеристика стенозов**

Показатель	Мужчины n=66	Женщины n=14	Всего
Кол-во стенозов	111	40	151
Однососудистое	66	36	102
Двухсосудистое	21	2	23
Три	1	-	1
Степень стеноза (%)			
>60-70%	44 (29,1)	8 (5,2%)	52 (43,4%)
>70-80%	12 (7,9%)	10 (6,6%)	22 (18,3%)
>80-90%	30 (19,8%)	16 (10,5%)	46 (38,3%)

*Примечание: % рассчитан от общего кол-ва выявленных стенозов у 120 пациентов*

В общем количестве мужчинам было имплантировано 111 стентов, женщинам 40 стентов. Результаты исследований регистрируют приоритетное поражение атеросклеротическим процессом лиц мужского пола. Двухсосудистое поражение сердца (21 пациент), трёхсосудистое поражение регистрировалось в одном случае и имплантировано 3 стента одновременно. Женщинам имплантировано 40 стентов, из которых большее количество (36 случаев) регистрируется с однососудистым поражением сердца. При этом наибольшая степень окклюзии венечных артерий также регистрируется у лиц мужского пола. Многососудистые поражения венечных артерий преобладают как у женщин, так и у мужчин. Оценка эффективности стентирования коронарных артерий оценивалась по клинической картине и ангиографической характеристике.

Согласно протоколу обследования и лечения, а также опыту работы клиническим улучшением состояния после стентирования является отсутствие болевого синдрома т.е. стенокардитических приступов. При этом



большая часть пациентов наблюдают снижение или отсутствие необходимости применения спазмолитических препаратов. Та часть больных у которых вновь появлялась стенокардия и приступы болей не включались в число успешно выполненной процедуры. Сосудистое восстановление или ангиографическое улучшение после проведения коронарного стентирования считалось восстановлением кровотока в коронарных артериях до TIMI- 3, при отсутствии осложнений (таблица 4.8).

**Таблица 4.8- Ангиографические исходы эндоваскулярного вмешательства у больных ИБС в госпитальном периоде**

	Мужчины	Женщины	общий
Всего пролечено сегментов	111	40	151
Всего пролечено сегментов на 1 больного	2,2	1,5	1,8
Клинический успех	74	33	107(89,1%)
Финальный кровоток, %			
TIMI 3	70	18	88 (73,3%)
TIMI 2	20	12	32 (26,6%)

Анализ клинической симптоматики после стентирования показал, что 107 (89,1%) пациентов отмечают исчезновение приступов болей, повышении работоспособности и выносливости, а также отсутствие необходимости в приеме нитратов. ЭКГкартина данных пациентов также имела положительные изменения. У небольшой части больных 8(7,0%) регистрировались незначительные боли стенокардитического типа, а доза и количество применения нитратов не была снижена и такой результат нами принимался как неудовлетворительный. По всей вероятности речь идет о полной окклюзии коронарных артерий или множественным поражением сосудов сердца с прогрессированием атеросклеротического процесса. При этом не исключается поражение более крупных сосудов и субкапиллярных артерий. Согласно последним сообщениям авторов данная успешность процедуры стентирования в мировых кардиологических центрах составляет

80-90% , а осложнения соответственно 10-15%. Пролеченные пациенты с положительным ангиографическим результатом и восстановлением антеградного кровотока в коронарных артериях в наших исследованиях составил 88(73,3%) пациента, что соответствует показателям ведущих клиник Российской Федерации. У 32 (26,6%) пациентов после имплантации стента определялся замедленный кровоток постокклюзионного сегмента или был локальным т.е. кровоток был восстановлен до ТИМІ 2 (таблица 4.8).

После проведения стентирования у практически всех пролеченных пациентов на месте имплантации стента края интимы соответствовали физиологическим нормам с ровным и гладким контуром. Стенозирующих изменений не наблюдалось, а диаметр имплантированного стента соответствовал имплантированным стентам и не отличался от близко прилегающих интактных территорий сосудов венечной артерии. Это позволило достичь положительных результатов стентирования. Результаты стентирования показали, что успешность стентирования составила 89,1% (107 пациентов), восстановление коронарного кровотока до ТИМІ<sub>3</sub> составил 73,3% пациентов, до ТИМІ<sub>2</sub> 26,6%, что в общем составило ангиографическую успешность процедуры стентирования (таблица 4.8).

У двух больных в области дистального конца венечного сосуда в месте расположения стента сформировалась диссекция интимы, что сопровождалось болями стенокардитического типа. Это обстоятельство послужило причиной имплантации дополнительного стента при повторной ангиографии (таблица 4.9). Неудовлетворительный результат стентирования с возобновлением приступов стенокардии регистрировался у 8 больных. Из их числа у 5 (6,2%) при повторной ангиографии коронарных артерий выявлена окклюзия и стеноз более >50% диаметра сосуда. Инфаркт миокарда развился у одного больного, который подтверждался как клиническими симптомами, так и повышением маркеров некроза и появлением тропонина и уровня МВ-КК. Другие пациенты после проведения стентирования были выписаны из стационара на 5-10 сутки в

удовлетворительном состоянии. При выписке всем этим пациентам ставился диагноз «Состояние после стентирования».

**Таблица 4.9-Общие осложнения, возникшие на госпитальном этапе**

	Мужчины	Женщины	Всего
Дессекция инитимы	2	-	2
ИМ крупноочаговый	1	-	1
ИМ. Острый тромбоз	2	-	2
Аритмический шок	1		1
Остаточный стеноз >50%	5	-	5
Клинический	102	5	107(89,1%)
Ангиографический			
ТІМІ 3	70	18	88 (73,3%)
ТІМІ 2	20	12	32 (26,6%)

На госпитальном этапе (до 48 часов) после стентирования регистрировалось 3 летальных исхода. Основными причинами летальности на госпитальном этапе лечения были: возобновление клиники стенокардии на фоне формирования новых нецелевых стенозов в нецелевых артериях, а также формирование повторного инфаркта миокарда. Инфаркт миокарда подтвердился клинико-лабораторными показателями. В одном случае летальность наступила в результате наступления жизнеугрожающей аритмии сердца.

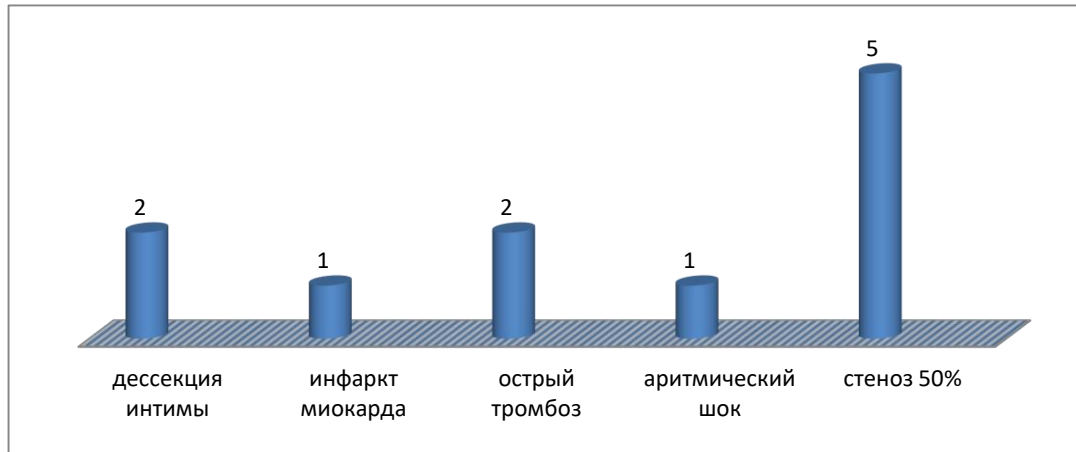
Из числа умерших пациентов у одного из них в первые часы развился острый тромбоз установленного стент в межжелудочковой артерии сердца. В экстренном порядке больному была проведена механическая реканализация, которая оказалась малоэффективной, поскольку кровоток восстановился до ТІМІ 2. Смерть по причине острого тромбоза наступила в первые 8 часов после стентирования. Основной причиной летального исхода явилось развитие тяжелого кардиогенного шока и прогрессированием отёка лёгких.

У следующего пациента (второго) регистрировалось окклюзионное поражение места бифуркации прежде имплантированной (целевой) венечной

артерии, а также полная окклюзия правой межжелудочковой ветви (ПМЖВ). В экстренном порядке во время проведения коронарной ангиографии произведена реканализация места окклюзии ПМЖВ. Последующие экстренные мероприятия и использование дополнительного стента больному не принесла облегчения, кровотока не восстановился. Причиной смерти пациента явилась формирование аневризмы сердца. Учитывая, что у пациента была дилатационная кардиомиопатия не исключена вероятность разрыва сердца.

У третьего больного после успешно выполненной ангиографической процедуры-стентирования развилась фибриляция желудочков. Причиной смерти пациента оказался аритмический шок.

Основными причинами неудовлетворительных результатов после стентирования коронарных артерий явились диссекция интимы сосудов в дистальном отделе артерии, а также тромбоз стента. Вполне понятно, что такая ангиографическая ситуация характерна для пациентов с многососудистыми поражениями артерий сердца, бифуркационные стенозы, сложная морфология окклюзий. При этом необходимо сказать, что у пациентов с летальным исходом также отличало множество сопутствующих патологий общесоматического типа. Среди них на первый план выступали ожирение, гипертрофия миокарда левого желудочка, артериальная гипертензия. После проведения стентирования коронарных артерий в основном ранние осложнения развивались в первые дни или часы после процедуры. Основные осложнения регистрировались в виде диссекции интимы сосуда у двух больных, остаточные стенозы сосудов и окклюзии более 50% регистрировались у 5 больных, инфаркт миокарда развился у одного больного, полный острый тромбоз сосуда и окклюзия полная регистрировалась у 2 больных (рисунок 4.7).



**Рисунок 4.7- Осложнения госпитального этапа стентирования**

Стационарный (госпитальный) период лечения в кардиологической клинике у большей части больных оказался удовлетворительным, но в 11 случаях формировались сложные кардиальные осложнения, которые были отнесены как неудовлетворительный результат после стентирования. Так, формирование мелкоочагового нефатального инфаркта миокарда составило 3,3%, а смертность госпитального периода составила 3 (2,5%) случая. (которые описаны выше). Полученные результаты соответствуют аналогичным показателям ведущих кардиологических центров других стран. По этим данным трансмуральный инфаркт миокарда с выраженным зубцом Q встречается от 1-3% и служит основанием для проведения аорто-коронарного шунтирования, а летальность составляет 1-1,5%. (Х.Т. Файзуллаев). Среди пролеченных пациентов у 1 больного регистрировался крупноочаговый инфаркт миокарда с повышением уровня миоглобина и тропонина и подтвержденный записями ЭКГ. Как показала клинко-ангиографическая характеристика основными причинами неудовлетворительных результатов на госпитальном этапе были рестенозы, тромбозы стентов, окклюзия места расположения бифуркации и диссекция интимы. Наиболее сложными случаями явились окклюзия маргинальной артерии при одновременном формировании окклюзии места бифуркации правой межжелудочковой артерии с дальнейшим развитием крупноочагового инфаркта миокарда и летальным исходом. Другие случаи неудовлетвори-

тельного результата сопровождались формированием клиники нестабильной стенокардии или нефатального инфаркта миокарда. В этих случаях предпринимались экстренные эндоваскулярные процедуры коронарографии и стентирование.

Согласно кардиологическим международным протоколам все пациенты после 1 года эндоваскулярного вмешательства прошли контрольное обследование, а при необходимости было проведена контрольная ангиография. Наблюдение велось за всеми 117 пациентами за исключением 3 смертных случаев на госпитальном этапе. В процессе наблюдения проводились все необходимые методы исследования: общеклинические, биохимические анализы крови, липиды крови, а также инструментальные методы исследования.

Динамическое проспективное наблюдение за больными после проведения стентирования проводилось в течение годового периода. Так, в годовой период после стентирования оценивали по клинической симптоматике, результатам нагрузочных проб, записям ЭКГ и ЭхоКГ, а также по показателям заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и летальности. Возобновление стенокардии (*de-novo*) в результате прогрессирования атеросклеротического процесса также относилось к неудовлетворительному результату и клинически сопровождалось появлением приступов болей или формирования инфаркта миокарда. В процессе наблюдения в специально разработанной карте-наблюдения записывались данные о применении препаратов их частоты, дозировке и развитие сердечно-сосудистых патологий. При наступлении какого-либо кардиального сложного события случай заносился подробно в карту-наблюдения. Общее количество летальных случаев в течение года по результатам наших исследований составил 14(11,6%) случаев, из которых 3 случая регистрировались на госпитальном (стационарном) этапе лечения. Так, у 6 (7,5%) больных основной причиной летальности явилось формирование нефатального инфаркта миокарда. У 2 больных

регистрировался геморрагический инсульт. У 3 больных развилась декомпенсированная сердечная недостаточность с развитием отёка лёгких. Из общего количества умерших 11 больных после госпитального периода один имел многососудистое поражение (3-х сосудистое), а 4 имели двухсосудистое поражение коронарных артерий, а остальные имели однососудистое поражение. Трое пациентов скончались вследствие самостоятельного прекращения приема дезагрегантной и антилипидной терапии (плавикс). Общее количество летальных исходов за год составило 14 случаев (таблица 4.10).

**Таблица 4.10 -Результаты годового наблюдения пациентов после стентирования коронарных артерий (n=120)**

Коронарные события за год:	Количество (n=120)	%
Сердечно-сосудистая смерть	14	11,0
<i>Нарушение мозгового кровообращения</i>	2	1,6
<i>Острая сердечная недостаточность</i>	3	2,5
<i>Нефатальный инфаркт миокарда</i>	6	5,0
<i>Острый тромбоз нецелевой артерии</i>	2	1,6
<i>Аритмический шок</i>	1	0,8
Нестабильная стенокардия (возобновление)	12	10,0
Инфаркт миокарда с зубцом Q (в течение года)	4	3,3
<i>Сердечная недостаточность</i>	7	5,9
<i>АКШ (аортокоронарное шунтирование)</i>	3	2,6
Всего коронарных событий	37	

*Примечание: % рассчитан от общего кол-ва обследованных больных*

За год динамического проспективного наблюдения за больными показало, что у 12(10%) пациентов произошло возобновление стенокардии. Всем пациентам с возобновлением стенокардии проведена в плановом порядке повторная коронарная ангиография, где особое внимание обращалось на состояние целевых стенозов. Из общего числа пациентов с возобновлением стенокардии у двух было установлено ангиографическое подтверждение несостоятельности целевых стенозов и пациентам был выставлен диагноз ИБС. Стенокардия напряжения 2 функциональный класс.

Оставшимся (10-больных) при коронарографии диагностированы стенозы, причём в нецелевых артериях, что клинически можно объяснить прогрессированием атеросклероза венечных сосудов. При этом ангиографический результат показал, что у 3 больных также имеются патологические изменения в целевых в целевых артериях (по 2 стеноза). Уменьшение антеградного кровотока регистрировалось до TIMI 1 т.е. произошел ресстеноз целевых артерий. Оклюзия составила более 70%, а морфологическая характеристика стеноза была типа B<sub>2</sub>. Данные пациенты имели показания к проведению аорто-коронарного шунтирования. Данная операция была выполнена успешно и пациенты были выписана в удовлетворительном состоянии. У 7 (5,9%) больных отмечалась выраженная картина недостаточности кровообращения и возобновления стенокардии. Из числа данных пациентов 2 больных перенесли операцию АКШ.

В течение годового периода наблюдения в общей сложности нами зарегистрированы сложные кардиальные осложнения в количестве 37(30,8%) случаев. По результатам наших исследований большинство пациентов после стентирования была освобождена от ишемии миокарда и не имела клинической симптоматики стенокардии. Таким образом, у 83 (69,1%) пациентов из 120 обследованных (исключение 14 летальных исхода, 12 случаев возобновления стенокардии, 7 случаев декомпенсированной сердечной недостаточности, 4 случая повторного инфаркта миокарда) регистрировалось удовлетворительное клиническое течение без кардиальных событий и формирования инфаркта миокарда.

Подводя итог данному этапу исследования можно сказать, что процедура стентирования коронарных артерий остаётся в числе наиболее приоритетных в лечении острого коронарного синдрома, поскольку в наиболее короткие сроки позволяет купировать болевой синдром и избежать формирование жизнеугрожающих состояний. Так, лечение 151 стенозов у наших пациентов показали 89,1% положительный и успешный результат клинической эффективности. В тоже время необходимо отметить полное



исчезновение клинической картины заболевания, что подтверждалось 85,0% ангиографическим успехом стентирования. К сожалению не всегда процедура стентирования гарантирует обязательной клинической и ангиографической эффективности, что объясняется сложными структурными перестройками стенозов, их расположением (морфологией стеноза), анатомическими особенностями коронарных артерий, тяжестью и степенью окклюзии, особенностями клинической картины, особенностью питания и приверженности к лечению пациентов. Такие случаи в наших исследованиях регистрировались нередко и в этой связи показатель летальности составил 11,6% за годовой период наблюдения.

Для практической медицины представляет интерес анализ неудовлетворительных результатов стентирования за годовой период, что позволяет своевременно проводить профилактику выявленных осложнений(таблица 4.11).

**Таблица 4.11-Отдаленные неудовлетворительные результаты стентирования (1 год)**

ПОКАЗАТЕЛИ	всего n=120
Удовлетворительный результат	
ТІМІ 3	88 (63,7%)
ТІМІ 2	32 (26,6%)
Общая годовая летальность	14 (11,6%)
Неудовлетворительные результаты	37 (30,8%)
Острый тромбоз	2 (2,3%)
Инфаркт миокарда	121 (15%)
Возобновление стенокардии	12 (15%)
Необходимость АКШ	2(2,3%)
Несостоятельность целевых стенозов	2 (2,3%)
Нецелевые стенозы	13 (13,2%)
Повторная ЭВП по поводу НС	12 (15%)

*Примечание: % рассчитанот общего количества обследованных*

Результаты клинических и инструментальных методов исследования свидетельствовали, что у данных пациентов в постгоспитальный период

клиника протекала благоприятно и они были освобождены от стенокардии. Результаты подтверждались записями ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочными пробами.

Всех умерших пациентов отличала тяжелая клиническая картина, поздняя обращаемость к врачу кардиологу, неадекватная терапия ишемической болезни сердца, многососудистое поражение сердца, нарушения в показателях липидного спектра. Основной причиной смерти пациентов годовой период явился инфаркт миокарда: 2 случая острого тромбоза с формированием трансмурального инфаркта миокарда на госпитальном периоде и 6 случаев годовой период. Обращает внимание, что 4 случая инфаркта миокарда в годовой период были без летального исхода и менее тяжелыми. В послегоспитальный период также скончались ещё 6 пациентов причинами которых явились - 2 от геморрагического инсульта, 3-острая сердечно-сосудистая недостаточность и 1 – мерцательная аритмия тахисистолическая форма с переходом в фибрилляцию желудочков. Таким образом, в годовой период летальность составила 14 человек. Помимо этих случаев регистрировались неудовлетворительные результаты стентирования, которые выражались возобновлением стенокардии у 12 пациентов, декомпенсированными формами сердечной недостаточности у 7 пациентов, 4 случая инфаркта миокарда (без летального исхода) (рисунок 4.8)

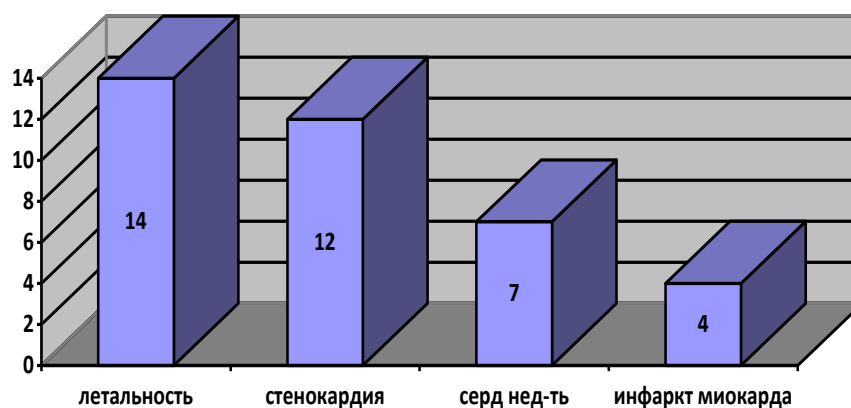


Рис. 4.8- Распределение общего количества осложнений

По результатам наших исследований у 37(30,8%) больных регистрировались какие-либо сложные кардиальные события или неудовлетворительные результаты после стентирования (таблица 4.12). Из 37 (30,8%) случаев сложных кардиальных событий в течение года представляют интерес распределение осложнений в аспекте наличия феномена аспиринорезистентности у пациентов. Согласно протоколу все пациенты получали в течение года на фоне комплексной терапии плавикс. Так, результаты показали, что 3 пациента из числа умерших самостоятельно прекратили приём препарата после стентирования в месячный срок. Из числа пациентов с возобновлением стенокардии 8 человек заменили плавикс на сходные дженерики. Распределение числа неудовлетворительных результатов показал, что большая часть осложнений приходится на пациентов из числа АСК-р. Так, общее число осложнений, которое приходится на АСК-ч составило 15 (12,5%), тогда как у АСК-р данный показатель составил 22 (18,3%) (таблица 4.12).

**Таблица 4.12- Распределение осложнений в зависимости от аспиринорезистентности пациента**

Осложнения	АСК-ч	АСК-р	Всего
Летальность	4 (3,3%)	10 (8,3%)	14 (11,6%)
стенокардия	5 (4,1%)	7 (5,8%)	12 (10,0%)
Сердечная недостаточность	5 (4,1%)	2(1,6%)	7 (5,8%)
Инфаркт миокарда (без летального исхода)	1 (0,8%)	3 (2,5%)	4 (3,3%)
Всего	15 (12,5%)	22 (18,3%)	37 (30,8%)

Лечение стенозов венечных артерий (стенозов и окклюзий) у наших пациентов позволяет судить о высокой эффективности стентирования, при остром коронарном синдроме и ишемической болезни сердца. Так, результат стентирования 151 стенозов венечных артерий сердца у пациентов показал

89,1% эффективность и успешность результата (данные пациенты не имели осложнений, полное освобождение от стенокардии). Даже применение стентов с сирилимус покрытием не гарантирует полное отсутствие неудовлетворительных результатов. Это как показали результаты ангиографии обусловлено анатомическими, морфологическими особенностями, а также своевременностью и адекватностью медикаментозной терапии. Следует отметить, что наиболее часто неудовлетворительный результат наблюдается у пациентов с трёхсосудистым поражением, сложной морфологией стеноза типа В<sub>2</sub>, а осложнения у них часто возникают по типу диссекции интимы места стентирования, острый тромбоз, остаточный стеноз окклюзий от 50 до 60%. Это обстоятельство конечно же является причиной формирования повторных инфарктов миокарда и летальных исходов. Результаты наших исследований подтверждают, что необходимо до и после стентирования коронарных артерий исследований показателей сосудисто-тромбоцитарного звена. Именно контроль таких показателей свёртывания и антисвёртывания крови как фактор Виллебранда, антиромбин, фибриноген имеют определяющее значение в послегоспитальном периоде. При необходимости и низкой степени чувствительности необходима корректировка показателей реологии крови современными антиагрегантами. Результаты осложнений показывают важность и необходимость адекватной антиагрегантной терапии до и после стентирования. В особенности необходимо уделять внимание пациентам с низкой чувствительностью к аспирину, поскольку высокая агрегационная способность тромбоцитов у данной категории лиц всегда является высоким риском формирования тромбов как целевых артерий (леченых), так нецелевых артерий.

**Клинический пример:** Больная Нарзуллоева М., 1958 гр. 19.05.2016 г (2.30) доставлен в клинику «Сино» машиной скорой неотложной помощи (кардиореанимационная бригада) с жалобами на сильные боли за грудиной с распространением и иррадиацией как влевую, так и в правую сторону

грудной клетки, выраженную одышку смешанного типа, чувство страха смерти. Диагноз при поступлении: Острый коронарный синдром

Из анамнеза жизни: Второй по счёту ребенок в семье, в развитии физическом и умственном от сверстников не отставал. Женат, воспитывает 2-х детей. Род деятельности-домашнее хозяйство.

Из анамнеза болезни: болеет в течение 5 лет. Неоднократно лечился амбулаторно и стационарно с диагнозом ХИБС. Стенокардия напряжения 3-4 ф.кл. Больной с каждым годом отмечает увеличение числа приступов стенокардии, что связывает с ежедневными физическими нагрузками. В последний месяц со слов больного участились приступы стенокардии, а также снизилась эффективность нитроглицерина, который приносил облегчение. Больному неоднократно была назначена комплексная терапия статинами, вазодилататорами, метаболитами, антиагрегантами, в-адреноблокаторами, а также была рекомендована диета. Со слов больного часто нарушал диету и регулярность приёма препаратов, зачастую не принимал препараты.

Перенесенные заболевания: из перенесенных заболеваний отмечает частый грипп и аденовирусную инфекцию. Аллергии к лекарственным препаратам и пищевым продуктам не имеет, у родственников отрицает. В 2006 году отмечала наличие крапивницы во всем теле. Появление крапивницы не связывает с приёмом пищи и лекарственных препаратов. Место проживания- одноэтажный жилой дом с печным отоплением. В домашнем хозяйстве имеет животных и занимается разведением птиц (попугаи).

Объективно: состояние тяжелое, телосложение астеническое, кожа без изменений, носовое дыхание несколько затруднено из-за заложенности. На губах имеются высыпания по типу герпетических. Выраженный цианоз носогубного треугольника. Грудная клетка не деформирована.

В легких ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет.

Р-грамма грудной клетки: в целом на рентгенограмме визуализируется прозрачность легочных полей, без нарушения структуры рисунка легких, корни и прикорневые зоны увеличены, расширены. Диафрагма подвижна в соответствии с актом дыхания. Область сердца и сосудов аорты без изменений изменены. Наблюдается расширение границ сердца левого желудочка и дугообразная дуга аорты.

В комплекс лечения включены нитраты, В-блокаторы, фозитон, панангин, а также с первых часов болевого синдрома назначался аспирин в дозировке

200 мг/сут. Болевой приступ был купирован морфином. Больному была предложена диагностическая коронарография.

В клинике больному были проведены все клинические исследования согласно протоколу исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, маркеры гепатитов и ВИЧ, липидный спектр крови, тест на аспиринорезистентность. В экстренном порядке взятые анализы крови для исследования показали:

Лабораторные показатели: средний показатель эритроцитов крови-  $4,57 \times 10^{12}$  Нв- 150 г%, ҚП- 1,0, ZL-  $5,6 \times 10^{12}$ , п – 3%, лимфоциты – 23%; сегментоядерные – 60%, моноциты – 5%, , эозинофилы – 8%, Скорость оседания эритроцитов-25 мм/в час.

Коагулограмма: тромбоциты 420 тыс. мм<sup>3</sup>, фибриноген 4,0 г/л, антитромбин- 78,5%, тромбоциты ФВ-177%, АЧТВ- 40 сек., ТВ-16,0 сек., АСТ индекс протромбина- 115%, Фибриноген- 3,75 мг/%, МНО- 1,15. Аллергическое обследование – скарификационные кожные тесты: домашняя пыль ++, перья птиц или пуховой +, (внутрикожный тест +++), полынь ++++, лебеда ++++, шерсть домашних животных++++, сталь нержавеющей отрицательно Липиды крови: Триглицериды-2,1; Холестерин-6,5; ЛПВПг 1,9; ЛПНПг.3,1 (ммоль/л), Коронарография: Окклюзия ОВ- 75%; окклюзия ПМЖВ-80%.

Из анализов пациента обращает внимание высокое СОЭ, высокий уровень холестерина и триглицеридов. Также у больного выявлена высокая степень аспиринорезистентности (более 230 сек). Повторный тест на аспиринорезистентность с двойной дозировкой аспирина в дозе 300 мг изменений не регистрировалось. Состояние свёртывающей системы крови характеризуется высокими уровнями тромбоцитов, повышенным уровнем фактора вилебранда, а также снижением антитромбина 3. Учитывая высокое гиперкоагуляционное состояние крови больному до стентирования коронарных артерий был назначен тикагрелор в/в, а после стентирования пациент переведен на плавикс.

24 мая пациенту выполнена эндоваскулярная процедура по стентированию коронарных артерий и имплантировано 3 стента с сирилимус покрытием. Восстановление антиградного кровотока после стентирования до ТИМІ-3. Состояние больного значительно улучшилось, исчезли загрудинные боли, одышка. Через сутки после стентирования больного выписали в удовлетворительном состоянии. Тест на аспиринорезистентность показал высокую степень чувствительности к

плавиксу. При выписке больному была рекомендована специализированная терапия плавиксом, статинами, в-блокаторами.

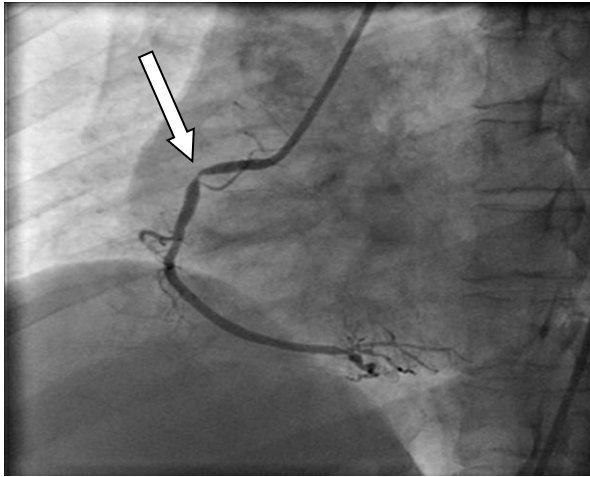


Рисунок 4.9- КАГ пациента (ПКА)

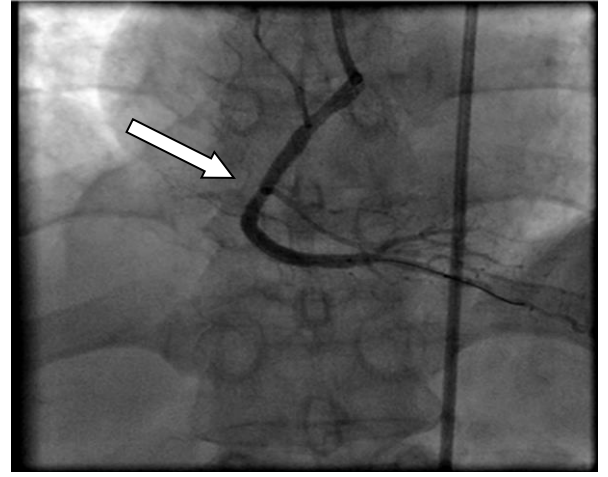


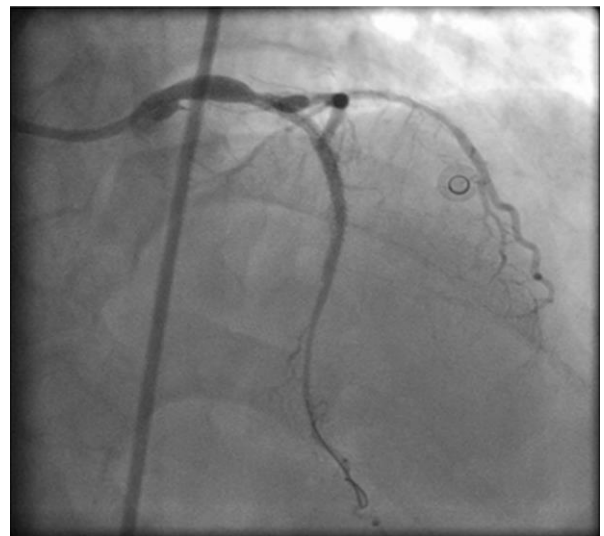
Рисунок 4.10- КАГ того же пациента

до стентирования. 19.05.2016г после стентирования коронарных артерий 24.05.16

15 мая 2017 года больной отмечал ухудшение состояния, что выражалось в появлении приступов загрудинных болей, которые связывал с физической нагрузкой. Со слов больного в течение 1,5 месяца не принимал медикаментозной терапии и более того плавикс был заменён на нугрел (75 мг). Со слов супруги пациента не соблюдал диету и режим дозированной физической нагрузки. Больному была выполнена экстренная коронарография, где было выявлено формирование новых нецелевых стенозов.



До



После

Рисунок 4.11, 4.12- КАГ этого же пациента с формированием нецелевого стеноза ПМЖВ до и после стентирования

## **Глава 5. Сравнительная эффективность антиагрегантов различных химических групп**

На сегодняшний день использование антиагрегантов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы и в частности ИБС, инфаркта миокарда и т.д. является составной частью терапии. Широкое применение антиагрегантов нашло в терапии, неврологии, кардиологии, а также антиагреганты широко применяются в клинике внутренних болезней для лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии. Это обстоятельство обусловлено тем, что именно повышенная вязкость крови и плазмы могут быть основной причиной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда. Важность применения данных препаратов неоспорима при эндоваскулярных и интервенционных вмешательствах. Несмотря на модернизацию технического оснащения, правильность и адекватность до и послеоперационного периода нередко возникают рестенозы после коронарного стентирования. Практический врач-кардиолог зачастую оказывается в тупиковой ситуации, когда в ближайший или отдалённый период постстентирования возникает один или несколько рестенозов. Несомненно, что механизм формирования рестеноза обусловлен тромбообразованием и снижением эффективности антиагрегантов[10].

На сегодняшний день в клинической практике врачей кардиологов отсутствуют единые критерии диагностики и клиники аспиринорезистентности, что создаёт определённые трудности в лечении пациентов. В этой связи многие врачи применяя антиагреганты не учитывают длительность применения, дозы т.е. назначают бесконтрольно. В свою очередь такое клиническое состояние обозначаемое как неадекватность терапии может заканчиваться различными осложнениями. В этой связи в последние годы обнаружено новое клиническое состояние - Резистентность к аспирину как клинический феномен с потенциально серьезными последствиями. В современной практической кардиологии, кардиохирургии в наши дни широко применяются следующие группы антиагрегантов:



- Ацетилсалициловая кислота, салициамид, натрия салицилат- аспирины;
- Тиенопиридины-тиклид, клопидогрель;
- Блокаторы рецепторов тромбоцитов-абциксимаб, эптифибатид.

Каждая из представленных групп обладает своими особенностями в плане фармакологической эффективности и один из самых часто назначаемых препаратов тиклопидин имеет отсроченное начало действия, характеризуется множеством побочных реакций. В этой связи в ведущих клиниках мира и Российской Федерации тиклопидин был заменен клопидогрелем [10].

Тиенопиридины. Препараты данной группы являются приоритетными в плане резервных медикаментов при недостаточной активности аспирина и других групп антиагрегантов. Патогенетический эффект заключается влиянием на уровне рецепторов тромбоцитов при котором происходит их связывание и модифицирование. [98, 205]. Так, блокирование рецепторов мембран тромбоцитов способствует повышению антиромбоцитарных свойств данных препаратов.

**Ингибиторы гликопротеиновых P<sub>2</sub>/P<sub>1a</sub> рецепторов.** -абциксимаб, эптифибатид и тирофибан).

**Обратимые ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов.** Данные препараты являются антиагрегантами резервного типа, поскольку ингибиторы рецепторов данного типа вызывают наиболее быстрое и прямое антиагрегантное действие. Это обстоятельство послужило для нас основанием для использования этой группы препаратов при экстренном стентировании. Препараты представлены как перорального, так и парентерального применения. Тикагрелор является прямым ингибитором данного типа рецепторов (таблетированные формы), кангрелор (инъекции), элиногрель (таблетированные и инъекционные формы) [106].

Принимая во внимание факт того, что нередко встречаются пациенты с аспиринорезистентностью нами проведена оценка эффективности препаратов различных групп. Ингибиторы циклооксигеназы нами не

применялись в виду полной нечувствительности. Нами выбраны антиагреганты последних поколений: ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов (тикагрелор) и Тиенопиридины (плавикс).

Тикагрелор-является препаратом резерва из числа нового поколения антитромбоцитарных препаратов и представитель циклопентилтриазолопиримидинового класса по химической структуре. Фармакологический эффект тикагрелора заключается в том, что он селективный антагонист рецепторов тромбоцитов типа P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторов. Взаимодействие на рецепторы происходит в специальной зоне где отсутствует влияние АДФ. Антиагрегантный эффект препарата начинается через 1 час после применения и продолжается более 2 суток, что служит основанием для его применения в случаях экстренного стентирования. Учитывая вышеизложенное нами проведены сравнительные исследования эффективности антикоагулянтов из различных групп. С этой целью нами проведены исследования группа из 20 человек в аспиринорезистентностью с ОКС из которых было 13 мужчин и 8 женщин.

Критерии включения: острый коронарный синдром с выраженным болевым синдромом у лиц мужского и женского пола. Срок давности- 24 часовой срок возникновения болевого синдрома. Возраст обследованных составил от 35 до 75 лет. Необходимым условием был факт того что, пациенты не должны были и не принимали ангиагреганты до госпитализации. У всех обследованных пациентов подписывалось информированное согласие на проведение лабораторных и инструментальных исследований. Все обследования и исследования проводились согласно кардиологическому протоколу и согласно международным критериям и Европейского общества кардиологов устанавливался диагноз острого коронарного синдрома, а также инфаркта миокарда. При необходимости больным проводились все медикаментозные пробы.

Критерии исключения из обследования: учитывая, что заболевание с повышенным уровнем сахара неизбежно изменяют показатели поэтому

сахарный диабет был в группе исключения; хроническая почечная недостаточность (терминальная стадия); нарушение мозгового кровообращения; сердечная недостаточность III стадии; кардиогенный шок при поступлении в стационар. Для исследования выбраны две группы пациентов с аспиринорезистентностью (по 10 чел). Первой группе пациентов назначался плавикс в дозировке 150 мг/сут, 2-ой группе назначался тикагрелор (90 мг/сут). Все пациенты получали поддерживающую терапию:  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ фермента, статины. Пациентам проведено стентирование коронарных артерий только после нормализации системы свёртывания крови. Исследования свёртывающей и антикоагулянтной систем крови проводилось в динамике 1-й, 3-й и на 7-ой день пребывания в стационаре. В качестве контрольных показателей обследованы 20 практически здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Среди лиц контрольной группы было 14 мужчин и 7 женщин. Для обследования отбирались пациенты из группы резистентных к аспирину. Согласно протоколу обследования нами исследовались следующие показатели реологии крови: число тромбоцитов, фактор Виллебранда (ФВ) в плазме крови; содержание фибриногена, АЧТВ, ТВ, АТШ. Результаты исследования показали, что у АСКр пациентов обеих групп в 1-е сутки поступления в клинику регистрируется незначительное снижение числа тромбоцитов в периферической крови относительно показателей контрольной группы.

**Таблица 5.13 Показатели свертывающей системы крови у лиц с аспиринорезистентностью на фоне применения антиагрегантов различных групп (n=20)**

Показатель	1 группа АСКр (Плавикс)				2 группа АСКр Тикагрелор		
	контр	1-е сутки	3-е сутки	7-е сутки	1 сутки	3 сутки	7-е сутки
Число тром- боцитов, тыс/мкл	205,0 ±2,5	167,0±4,2	172,0±3,4 *	202,0±4,5	170,0±3,4	171,0±3,4 *	207,0±4,5
АЧТВ, сек.	40,4 ±2,1	39,4±3,1	37,5±1,5	37,5±1,2	37,2±2,6	31,6±1,2 **	30,5±1,3 **
ТВ, сек.	17,1 ±1,1	15,0±1,5	17,5±1,0	19,5±1,0 *	15,0±1,5	19,5±1,0 *	21,5±1,0 **
ПТВ, %	83,2 ±7,5	89,1±5,8	90,3±3,5	88,0±4,0	89,1±5,8	92,5±3,0	90,0±4,5
Конц-я Фг, г/л	3,0 ±0,47	3,3±0,24	3,4±0,11	3,6±0,25 *	3,2±0,45	3,4±0,34	3,5±0,5
АТ-III, %	78,7 ±4,5	76,5±2,1	88,2±3,2	92,5±2,0	75,1±2,5	93,2±2,4 **	93,5±2,8
Протеин С, %	90,1 ±7,5	90,1±2,0	94,2±2,5	95,5±3,0	88,1±4,0	92,2±3,5	94,5±2,5
ФВ (%)	114 ±2,5	148,0±3,2	144,0±2,5 *	139,0±2,0 *	141,0±3,5	129±2,0 **	124,0±3,5 **
Вязкость крови, сп	3,55 ±0,04	3,76±0,02 P<0,001	3,7±0,01	3,6±0,05	3,76±0,02 P<0,001	3,5±0,04	3,4±0,06 *
Вязкость плазмы, сп	1,04 ±0,01	1,01±0,02 P<0,001	1,07±0,03	1,01±0,01	1,01±0,02 P<0,001	0,85±0,01 *	0,82±0,05 *

\*- статистически значимые изменения по отношению к показателям контроля

\*\* статистически значимые изменения по отношению к показателям соответствующих суток 1-ой группы

На 7-ой исследований число тромбоцитов в периферической крови в двух группах стабилизируется и статистически значимо не отличается от показателей контрольной группы, т.е. риск уровня спонтанной агрегации тромбоцитов у рАСК пациентов на терапии плавиксом и тикагрелором снижается (таблица 5.13). В первый день ФВ был повышен относительно контрольных показателей в двух группах исследования и составил соответственно 148,0±3,2% и 141,0±3,5% при контроле 112%. Это

обстоятельство вполне объяснимо нарушением целостности эндотелия, а также ишемическими и возможно некротическими процессами при ОКС. На фоне терапии плавиксом и тикагрелором отмечается значительное снижение ФВ на 7-е сутки и составил соответственно  $139,0 \pm 2,0$  и  $124,0 \pm 3,5$  %. Обращает внимание, что более быстрое снижение активности ФВ регистрируется на 3-й день у пациентов 2-ой группы, которые получали тикагрелор. Так, в 1-ой группе активность ФВ в целом снизилась на 6,0%, тогда как во 2-ой группе снижение активности происходит на 12,0% относительно 1-го дня.

На 10 сутки проводимого лечения в стационаре показатели реологии показали, что у больных с рАСК повышается содержание фибриногена в плазме крови и снижается уровень АЧТВ. Уровень фибриногена в 1-й день в стационаре не имел статистически значимых различий между группами и составил соответственно группам  $3,32 \pm 0,24$  и  $3,6 \pm 0,45$  г/л. На 10-е сутки в стационаре отмечается повышение уровня фибриногена до  $3,6 \pm 0,25$  и  $3,5 \pm 0,5$  г/л. В динамике на 3-й день в стационаре данный показатель не имел значимых изменений.

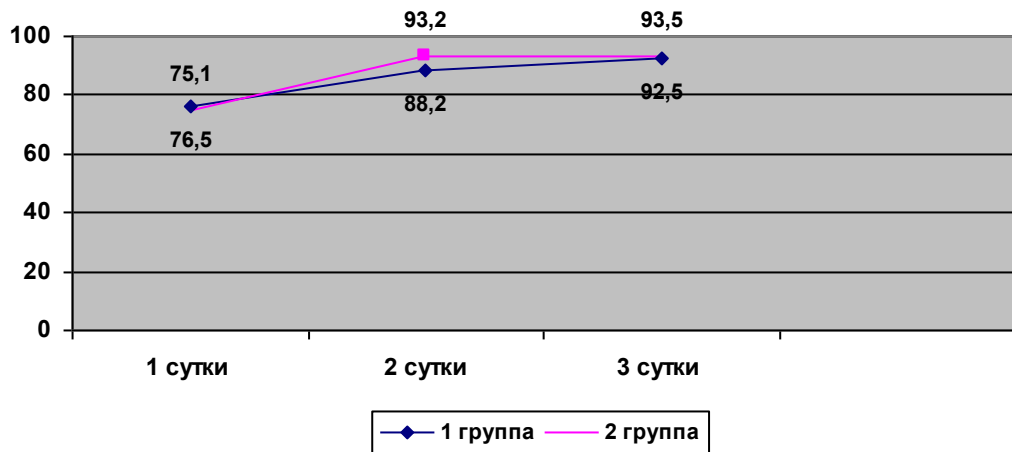
На фоне терапии антиагрегантами в двух группах пациентов резистентных к аспирину неодинаково изменяется АЧТВ. Так, показатели АЧТВ не имеют принципиальных различий от контрольных показателей и между группами. В 1-ой группе пациентов, принимавших с первых дней плавикс регистрируется тенденция к увеличению данного показателя и составляет на 3-й день составил  $37,5 \pm 1,5$  сек. и на 7 сутки не изменился составляя  $37,5 \pm 1,2$  сек. У пациентов 2-ой группы данный показатель в динамике имел более быстрое изменение и на 3 сутки быстро снизился до  $31,6 \pm 1,2$  сек и на 7-е сутки  $30,5 \pm 1,3$  сек. Следовательно, у пациентов 2-ой группы происходит более быстрое и существенное снижение АЧТВ.

Одним из улучшения показателей реологии крови является тромбиновое время, которое в контрольной группе составил 17,1 сек. Так, на фоне антикоагулянтов на 7-е сутки регистрируется удлинение тромбинового

времени: 1 группа до  $19,5 \pm 1,0$  сек; 2 группа до  $21,5 \pm 1,0$  сек. Необходимо отметить, что на 3-е сутки тромбиновое время имеет более существенные сдвиги у группы пациентов получающих тикагрелор и составляет соответственно группам  $17,5 \pm 1,0$  и  $19,5 \pm 1,0$  сек. В тоже время протромбиновый индекс за динамику 7-го курса лечения антиагрегантами не претерпевает существенных изменений.

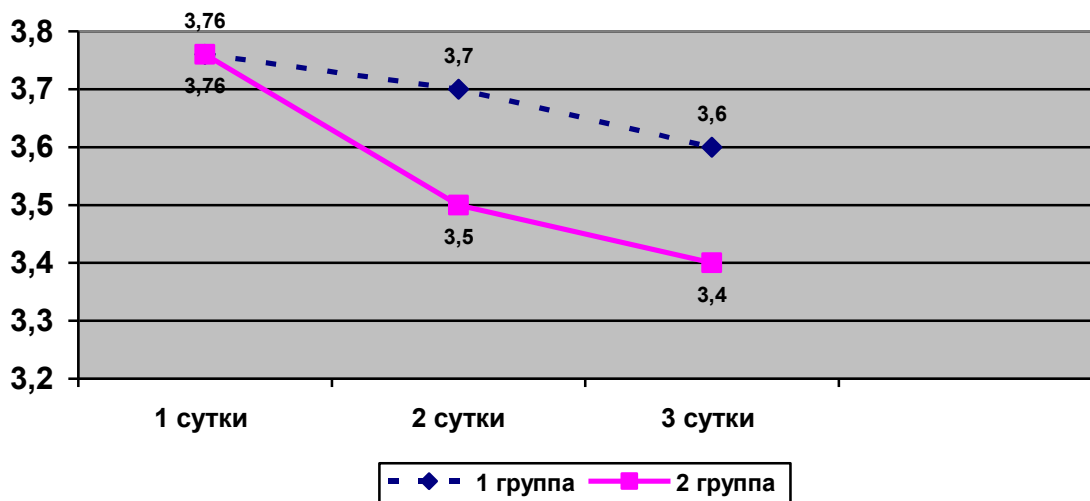
Наиболее важный компонент антикоагулянтной системы представлен антиромбином III, который исходной имеют некоторую тенденцию к снижению по сравнению с контрольными значениями и  $75,5 \pm 2,1$  и  $76,1 \pm 2,5$  соответственно группам. Это обстоятельство предположительно обусловлено не только острой ишемией миокарда, но и аспиринорезистентностью. Так, в первый день в стационаре антиромбин соответственно группам составил  $76,5 \pm 2,1$  и  $75,1 \pm 2,5$  существенно не отличаясь между группами. В динамике на 7 сутки данный показатель повышается и составляет с  $75,1 \pm 2,5$  до  $93,5 \pm 2,8$ . Причём необходимо отметить, что более быстрое повышение активности антиромбина регистрируется в группе пациентов принимающих тикагрелор. Следовательно, имеется факт увеличения антикоагуляционной активности крови. Этот факт также подтверждается увеличением в крови протеина. На 7-е сутки терапии антиагрегантами регистрируется увеличение протеина С до  $95,5 \pm 3,0$  и  $94,5 \pm 2,5\%$  соответственно группам.

*Динамика изменения антиромбина при применении плавикса и тикагрелора*



*Рисунок 5.13- Динамика изменения АТIII при применении плавикса и тикагрелора*

Для предстоящего коронарного стентирования весьма важное значение имеют показатели вязкости крови и плазмы. Так, применение плавикса на протяжении 7 суток не отражается на показателях вязкости и в тоже время не отличаются от контрольных показателей. Однако, на 7-е сутки применения тикагрелора существенно изменяет вязкость крови и плазмы. Так, к 7 суткам вязкость крови снижается с  $3,76 \pm 0,02$  до  $3,4 \pm 0,06$ \*сп. Вязкость плазмы также снижается с  $1,01 \pm 0,02$  до  $0,82 \pm 0,05$  сп. (рисунок 5.13, 5.14).



*Рисунок 5.14- Динамика изменения вязкости крови на фоне применения плавикса и тикагрелора*

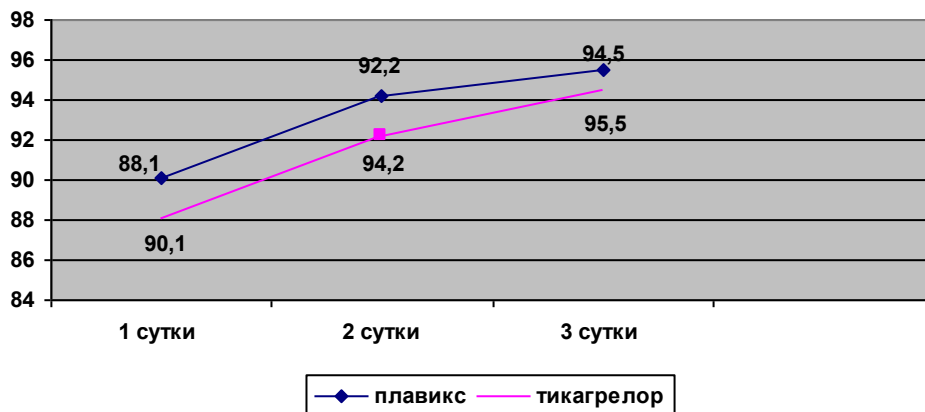
Результаты предыдущих исследований свидетельствуют, что даже комбинированная терапия аспирином и его аналогами у пациентов с ОКС не является гарантом исключения риска тромбообразования. Следовательно, у АСКр пациентов тромбоцитарные изменения отражаются на их агрегационной активности и вызывают у недостаточный ответ на дезагреганты. Применение аспирина в стационаре (даже двойной дозировкой) свидетельствуют, что применение аспирина у АКС резистентных пациентов сохраняет гиперкоагуляционное состояние крови и соответственно возрастает риск тромбообразования. В этой связи для успешной процедуры коронарного стентирования необходимо важно применение антиагрегантов последних поколений, что значительно улучшает реологические свойства крови. В тоже время аспиринорезистентность по результатам исследований наиболее часто регистрируется у пациентов с острыми ишемическими повреждениями миокарда и острым коронарным синдромом (70%). По всей вероятности это обусловлено нарушением целостности эндотелия и характером площади повреждения сосудов при котором неизбежно повышается фактор Виллебранда и активность тромбоксана. В первые сутки сравниваемые показатели геморологии крови групп сравнения не имели статистически значимых различий. Однако между контрольными показателями и показателями группы с ОКС показатели реологии крови свидетельствовали о повышенном гиперагрегационном синдроме. Так, у АСКр пациентов выявлены наиболее характерные изменения со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена. Во-первых обращает внимание факт пониженного количества тромбоцитов с повышением фактора Виллебранда, что определяет повышенную готовность тромбоцитов к агрегации.

На фоне комбинированной терапии плавиксом и тикагрелором (агреганты последних поколений) на 7-е сутки регистрируется повышение уровня тромбоцитов и снижения активности фактора Виллебранда. Причём более значимые и быстрые (на 3-сутки) изменения происходят у лиц,



получающих прямой антиагрегант тикагрелор. Положительное лечение сказывается и на уровне фибриногена, который на 7 сутки увеличивается параллельно с ТВ. Антикоагуляционное звено представлено протеином С и антитромбином Ш, присутствие которых способствуют улучшению реологических свойств крови. Так, в первые дни их уровень значимо снижен в сравнении с контролем и чАСК пациентами. Применение плавикса и тикагрелора способствует стабилизации уровня антитромбина и протеина. Так, между группами разница составляет в том, что применение тикагрелора способствует более быстрой стабилизации данных показателей. Помимо вышеуказанных показателей обращает внимание динамика изменения протеина С на фоне антикоагулянтной терапии. В литературных сведениях часто указывается факт того, что именно протен С способствует торможению процесса свёртывания. В свою очередь этот процесс активируется тромбином, а также ионами кальция и протеином S. Так, на фоне плавикса показатель изменяется в положительную сторону с  $90,1 \pm 7,5\%$  (1 сут) до  $95,5 \pm 3,0$  (7 сут). На фоне применения тикагрелора с  $88,1 \pm 4,0\%$  до  $94,5 \pm 2,5$  (рисунки 5.15). Однако следует отметить, что уже на 3 сутки уровень протеина С достигает тех же величин, что и при плавиксе на 7

*Динамика изменения протеина С при применении плавикса и тикагрелора*



*Рисунок 5.15- Динамика изменения протеина С на фоне применения плавикса и тикагрелора*

Результаты полученных исследований свидетельствуют о необходимости применения в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (имеющих аспиринорезистентность) антиагрегантов с целью снижения функциональной активности тромбоцитов, что обеспечивает нам антиагрегационный эффект и оптимизацию показателей реологии крови. Помимо этого антиагреганты нами применяются в целях улучшения коагуляционного звена гемостаза. При этом необходимо отметить, что более быстрый эффект стабилизации и улучшения реологии крови происходит при применении тикагрелора на 2-3 сутки. Это обстоятельство является важным и во многом обеспечивает успешность процедуры стентирования коронарных артерий. При ОКС у пациентов с АСКр стентирование должно сопровождаться применением ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов, в частности тикагрелора. До и после проведения стентирования коронарных артерий необходимо учитывать факт того, что основной причиной возникновения ишемии миокарда могло быть повреждение или нарушение целостности эндотелия т.е. состояния повышенной активности тромбоцитов. Такое состояние зачастую является основной причиной неудовлетворительных результатов после стентирования коронарных артерий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение результатов исследования

Проблема быстрого лечения острого коронарного синдрома остаётся в числе важных проблем современной кардиологии. Патогенетической основой которого по-прежнему остаётся тромбоз и окклюзия венечных артерий вследствие адгезии и агрегации тромбоцитов, а также нарушение целостности эндотелия или его повреждение. В этой связи применение антиагрегантов (аспиринового и тенопиридинового ряда) являются адекватным и целесообразным, поскольку именно они помогут в ингибировании при агрегации тромбоцитов занимая приоритетное место в лечении ОКС. При лечении препаратами данного ряда возникают вопросы дозирования и длительности для достижения максимальной эффективности при лечении ОКС и ишемии миокарда. Однако не всегда практические кардиологи добиваются максимального эффекта при применении антиагрегантов и даже на фоне их применения возможно развитие тромбоэмболических осложнений. Вполне понятно, что речь идёт об одной из главных причины таких осложнений –аспиринорезистентности. Другой причиной осложнений может явиться недостаточная концентрация аспирина в крови т.е. доза которого может быть строго индивидуальна у каждого пациента. По данному вопросу ученые и исследователи многих центров проводят исследования изучая аспекты разрешения аспиринорезистентности. Большинство исследований противоречивы и малоизучены, а вопросы АР остаются неясными. В литературе последних лет среди множества таких исследований основные исследования сводятся к генетическим аспектам проблемы аспиринорезистентности. Существует множество причинных факторов, снижающих чувствительность к аспирину, а также меры профилактики и лечения, несмотря на которые нередко резистентность не исчезает. По всей вероятности речь идёт о генетической предрасположенности и индивидуальной характеристики и чувствительности каждого отдельного организма. В этом плане необходимо

также указать, что по сегодняшний день у практических врачей кардиологов нет единых критериев АР, классификации и по каким клинико-лабораторным критериям необходимо можно устанавливать такое клиническое состояние. Однако в данном аспекте можно сказать, что не существует единых критериев и нормативных показателей чувствительности к аспирину, также отсутствуют единые диагностические процедуры. В этом плане у практических врачей имеются сложные и спорные вопросы, что и послужило причиной изучения этих вопросов в наших исследованиях. Для решения этих вопросов нами изучен анализ и проведена оценка активности тромбоцитов на фоне применения антиагрегантов различных фармакологических групп т.е. оценить аспиринорезистентность. Также нами ставилась задача оценка частоты выявления синдрома АР у наших пациентов и дать ближайшую прогнозную оценку с практически рекомендациями по решению данной проблемы [132].

На первом этапе диагностических исследований нами изучались аспекты резистентности к аспирину. По результатам нашего исследования аспиринорезистентность регистрируется у 28(23,3%) из 120 пациентов с ОКС. У таких пациентов состояние крови может быстро переходить в гиперкоагуляционное состояние с риском формирования тромбов и увеличения зоны некроза. Из 120 обследованных нами пациентов с ОКС большая часть 92 (76,7%) оказалась чувствительной к АСК и 28 (23,3%) оказалась резистентной к АСК. Для установления вопроса аспиринорезистентности у пациентов нами использовался наиболее простой и достоверный способ оценки с помощью аппарата RFA-100. Данный прибор является наиболее оптимальным среди своих аналогов, поскольку позволяет оценить количественную и гемостатическую функцию тромбоцитов крови. Метод является наиболее простым в использовании и достоверно предопределяет риск формирования сердечно-сосудистой патологии. Это обстоятельство позволяет выделить группу риска пациентов с тромбоэмболическими осложнениями, которым необходима антиагрегантная

терапия. Помимо этого метод позволяет оценить дозу и длительность терапии антиагрегантами, а также быть прогностическим критерием в профилактике и лечении сердечно-сосудистой патологии. Так, по данным метода нормативным временем закрытия капилляра при приёме аспирина является от 170-300 секунд. Уместно отметить, что в большинстве клиник мира используются более современные методы определения реологических свойств крови, позволяющие оценивать до 40-45 показателей. Мы в своих исследованиях ограничились исследованием основных показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Такой выбор был обусловлен относительной стоимостью метода, а также его высокой достоверностью.

Под АР чаще всего понимают неспособность АСК подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана  $A_2$ . Низкая приверженность пациентов к лечению также является одной из главных причин аспиринорезистентности. Многие пациенты не всегда во время принимают препараты, зачастую пропускают очередную дозу препарата, меняют на дешевые аналоги. Наиболее важным при лечении антиагрегантами является учёт влияния аспирина и его аналогов несоответствию фармакологических свойств с нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие источники избыточного синтеза тромбоксана  $A_2$  также могут быть причинами аспиринорезистентности. Это может регистрироваться при нарушении функции эндотелия, синтезе моноцитарной ЦОГ, процессы гидролиза аспирина эстеразными ферментами слизистого слоя желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперлипидемия. Алиментарные факторы как вредные привычки, нарушение экологии, а также генетическая предрасположенность также могут причинами АР, т.е. факторами обуславливающими полиморфизм гена ЦОГ. Аспиринорезистентность часто расценивают как один из важнейших недостатков АСК. В последующем все пациенты нами распределялись на АСК- резистентных (рАСК) и АСК-чувствительных (чАСК). Учитывая, что у АСК- резистентных пациентов

состояние крови может быстро переходить в гиперкоагуляционное состояние с риском формирования тромбов и увеличения зоны некроза. Из 120 обследованных нами пациентов с ОКС большая часть 92 (76,7%) оказалась чувствительной к АСК и 28 (23,3%) оказалась резистентной к АСК. Полученные данные коррелируют с данными большинства исследователей. Однако, предположительно нами ожидался более высокий процент резистентности, что обусловлено климато-географическими особенностями региона и особенностями питания. Так, функция сердечно-сосудистой системы в условиях жаркого климата сопровождается неизбежным повышением уровня фибриногена и повышенной свёртываемостью крови.

Все 120 пациентов с ОКС, нуждающихся в стентировании коронарных артерий проходили обследование и лечение в кардиологическом отделении международной клиники «Сино». Помимо антиагрегантов различных фармакологических групп наши пациенты получали медикаментозную терапию, которая включала по необходимости включала: В-блокаторы (конкор, бидоп); комбинированные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (диротон, кодиротон); препараты пролонгированного нитроглицерина; статины. Обследование проводилось согласно кардиологическому протоколу: клиническая оценка объективных и субъективных симптомов, записи ЭКГ, ЭхоКГ, исследования липидного спектра, оценка аспиринорезистентности, Оценка АР проводилась (оценка агрегации тромбоцитов) в первый день или при поступлении в клинику, а также перед выпиской их стационара. Аспиринорезистентность оценивалась в обязательном порядке согласно протоколу обследования. По результатам нашего исследования аспиринорезистентность регистрируется у 28(23,3%) из 120 пациентов с ОКС. У таких пациентов состояние крови может быстро переходить в гиперкоагуляционное состояние с риском формирования тромбов и увеличения зоны некроза. Из 120 обследованных нами пациентов с ОКС большая часть 92(76,7%) оказалась чувствительной к АСК и 28

(23,3%) оказалась резистентной к АСК. Необходимо отметить, что на фоне двойной дозировке АСК в течение 5-6 дней не отмечалось изменение показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена крови, а увеличение дозировки сопровождалось риском развития осложнений. На первом этапе нами сделан вывод: учитывая высокую степень риска формирования осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом необходимо проведение ангиографии и стентирование коронарных артерий. При этом наиболее важным аспектом успешности ангиографической процедуры зависит от эффективности антиагрегантной терапии, что диктует необходимость исследование на аспиринорезистентность пациентов.

На втором этапе исследований нами изучалась состояние свёртывающей и антисвёртывающей системы крови у обследованных пациентов. У всех обследованных изучались показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: число тромбоцитов, а также определялась активность фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови. Исследовались следующие показатели плазменного гемостаза: содержание фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень антитромбина III (АТ III). Обследование пациентов и лабораторные исследования проведены на базе международной клиники «Ибни Сино».

Результаты исследования показали, что реологические показатели у пациентов резистентных к аспирину в первые сутки обследования содержание тромбоцитов остаётся сниженным в сравнении с аналогичными показателями чАСК и показателями контроля. Так, число тромбоцитов у резистентных к АСК составило  $143,0 \pm 4,5$  что статистически значимо меньше по сравнению с контрольными показателями и группой пациентов с АСКч, соответственно ( $205,0 \pm 2,5$  и  $208,0 \pm 4,0$  тыс/мкл). Следовательно, можно предположить высокий риск формирования тромбоэмболических осложнений, поскольку время агрегации тромбоцитов у больных с рАСК сохраняется на протяжении всего лечения выше контрольных показателей.

Нарушение целостности эндотелия неизбежно сопровождается повышением активности фактора Виллебранда, что подтверждается и нашими исследованиями. Так, активность ФВ оказалась повышенной в сравнении с контролем ( $112 \pm 2,0\%$ ) у обеих групп пациентов и составила соответственно  $136 \pm 1,5$  и  $159 \pm 3,5\%$ , что статистически значимо по сравнению с контрольными показателями.

Показатель активированного частичного времени свёртывания крови позволяет оценить функциональную способность нескольких факторов свёртывания (XII, XI, IX, VIII), который у наших пациентов с АСК-ч не выявил статистически значимых различий в уровне тромбопластинового времени не регистрировалось и в среднем соответствовало контрольным показателям. При этом необходимо отметить, что у резистентных к АСК пациентов отмечается тенденция к укорочению АЧТВ и составляет  $35,7 \pm 3,6$  сек. Следует также отметить, что данный показатель имеет важное значение для анализа изменения показателей реологии крови и гемостаза, и контроля эффективности лечения гепарином. Аналогичная ситуация обстоит и с показателями тромбинового времени (ТВ). Показатель тромбинового времени является наиболее показательным в отношении дифференциации коагулопатий при ингибировании активности тромбина, при снижении уровня фибриногена, а также недостаточной полимеризацией фибрина. Данный показатель также может служить для контроля качества проводимого антиагрегантного лечения. Показатель тромбинового времени у обследованных пациентов составил  $17,1 \pm 1,1$  сек не имея достоверных различий с показателями АСКч –пациентов. Однако у умеренная тенденция к укорочению ТВ регистрировалась у пациентов с АСКр, составляя в среднем  $15,0 \pm 1,5$  сек.

Более важное значение для контроля эффективности оральных антикоагулянтов имеет протромбиновое время (ПТВ), поскольку позволяет оценить и контролировать факторы свёртывания крови (факторы, 7, 10). По результатам исследования статистически значимые различия имеются в



группе пациентов с АСКр, у которых ПТВ можно считать повышенным  $89,1 \pm 5,8$  %.

Уровень фибриногена в крови не претерпевает статистически значимых различий в группах и в сравнении с контрольными показателями. Так, при контроле  $3,0 \pm 0,47$  г/л уровень фибриногена в группах колеблется от  $3,44 \pm 0,58$  до  $3,32 \pm 0,46$  г/л оставаясь в пределах нормативных данных. Так, снижение концентрации Фг наблюдается при избыточной тромболитической терапии, в то время как истинная гиперфибриногенемия может быть следствием воспалительных процессов, при повышении белков острой фазы не всегда являясь показателем тромбоэмболических состояний.

Антикоагулянтная система представлена показателями естественных антикоагулянтов в крови, в частности Антитромбин III (АТ-III). Данный показатель имеет принципиальное значение в проведении планового и экстренного стентирования, а также операционных мероприятий. Данное состояние когда снижается уровень и концентрация естественного антикоагулянта АТ нас настораживало, поскольку это может привести к формированию тромба. Так, по данным результатов исследования у АСКр пациентов имеется снижение уровня антиромбина и составляет в среднем  $77,5 \pm 3,5$  % при контроле  $78,7 \pm 4,5$  %. Помимо этого показателя имеется статистически значимое снижение протеина С, что можно рассматривать как фактор риска тромбообразования. Данный тип белка протеина С известен в литературе как белок тормозящий процесс свёртывания крови. При этом его активация происходит в присутствии ионов кальция и наличия белка – протеина S.

Изменения и нарушения исследуемых показателей свёртывающей и антикоагулянтной системы крови неизбежно должны влиять на состояние вязкости крови и плазмы. В этом плане необходимо отметить, что при нормальных показателях вязкости плазмы у пациентов (соответственно АСКч и АСКр  $-1,05 \pm 0,05$  и  $1,01 \pm 0,02$  сп) отмечается незначительная

тенденция увеличения вязкости крови у АСКр пациентов и составляет в среднем  $3,76 \pm 0,02$  сп (контроль-  $3,55 \pm 0,04$ ).

Таким образом, у пациентов с острым коронарным синдромом имеется повышенный уровень фактора Виллебранда может свидетельствовать о повреждении эндотелия сосудов и можно предполагать о возможной зависимости площади повреждения и его уровнем. Состояние свёртывающей системы крови характеризуется сниженным ТВ и АЧТВ, при котором можно ожидать повышенное гиперагрегационное состояние крови. Однако у пациентов с высокой чувствительностью к аспирину регистрируется повышение количества АТ III, т.е. повышается антикоагулянтная активность крови. Так, результаты позволяют утверждать, что у пациентов с острым коронарным синдромом регистрируется повышенная активность тромбоцитов в отличие от больных со стенокардией [31]. В тоже время резистентность к аспирину в большей степени регистрируется у больных с инфарктом миокарда и острым коронарным синдромом. Это по всей вероятности связано с большой концентрацией тромбоксана и выделением фактора Виллебранда. В свою очередь чем больше площадь ишемии тем больше выделяется ФВ. Помимо данных факторов во время ишемии может выделяться большое количество АДФ, который выделяется кардиомиоцитами, эндотелиальными клетками, эритроцитами, а также синапсами [46]. Состояние реологии крови имеет принципиальные различия у больных с различной чувствительностью к аспирину. В частности у пациентов с резистентностью к аспирину более выраженная реакция агрегации тромбоцитов. При этом у таких пациентов определяется пониженная концентрация тромбоцитов и повышение фактора Виллебранда. Назначение аспирина в адекватных дозах не приводит к изменению реологии крови у таких пациентов т.е. сохраняется риск формирования тромба. Однако у всех обследуемых пациентов после процедуры стентирования регистрируется укорочение ТВ, повышенный фибриноген и укорочение АЧТВ. При этом различия можно только наблюдать в концентрации

антитромбина, который в нормальной концентрации у чувствительных к аспирину пациентов. По сегодняшний день остаются малоизвестными причины и многие патогенетические аспекты резистентности к аспирину. Однако основными причинами считаются нарушения функции пентозофосфатного цикла и ингибирование реакций макромолекулярного синтеза. Вторым фактом является нарушение цикла трикарбоновых кислот. У рАСК пациентов многие авторы регистрируют повышенный уровень анаэробного гликолиза[132]. В свою очередь сниженная аэробная активность последовательно снижает уровень обмена лактата в тромбоцитах.

Так, у рАСК на 7-е сут лечения риск тромбообразования у данной категории пациентов сохраняется за счет уже выявленных нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. У чАСК пациентов при лечении наблюдается повышение количества тромбоцитов и активности фактора Виллебранда. Состояние коагуляционного гемостаза при ОКС на 1-е и 7-е сут лечения характеризуется активацией начальной стадии свертывания с увеличением длительности свертывания.

Поэтому вполне обоснованным является изучение и исследование нами вопросов антикоагулянтной терапии, её коррекции с целью восстановления кровотока в венечных артериях сердца. По результатам наших исследований само состояние ОКС, а также состояние после эндоваскулярных процедур сопровождается снижением чувствительности к аспирину на 30%. Это обусловлено не только алиментарным фактором и течением ОКС, но и влиянием сопутствующих патологий среди которых важное место занимает повышенный уровень сахара крови [10]. В практической кардиологии нередко возникают ситуации когда, как и в наших исследованиях у части пациентов имеется выраженная резистентность к аспирину и его аналогам. В такой ситуации врачи большинства клиник мира используют антиагреганты последних поколений типа тиенопиридинов или ингибиторов гликопротеидов, под контролем реологических показателей крови. В нашей республике недостаточно

налажены исследования по выявлению аспиринорезистентности и зачастую слепое назначение антиагрегантов оказывается неэффективным. Практический врач-кардиолог зачастую оказывается в тупиковой ситуации, когда в ближайший или отдалённый период постстентирования возникает один или несколько рестенозов. Несомненно, что механизм формирования рестеноза обусловлен тромбообразованием и снижением эффективности антиагрегантов. К сожалению по сегодняшний день в практике врачей кардиологов отсутствует единый критерий определения состояния АР, нормативные показатели его истинного или ложного состояния [10]. Учитывая вышеизложенное нами проведены сравнительные исследования эффективности антикоагулянтов из различных групп. Для получения достоверных результатов обследована группа лиц с аспиринорезистентностью среди которых было 13 мужчин и 8 женщин. Современная практическая медицина располагает следующими группами антиагрегантов: группа аспирина, (ацетилсалициловая кислота); группа тиенопиридинов (тиклид, клопидогрель); блокаторы рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Наиболее широко используемым остаётся на сегодняшний день клопидогрель, поскольку у препаратов других групп имеется отсроченное начало действия и они нередко могут вызывать аллергические реакции организма.

Принимая во внимание факт того, что нередко встречаются пациенты с аспиринорезистентностью нами проведена оценка эффективности препаратов различных групп. Ингибиторы циклооксигеназы нами не применялись в виду полной нечувствительности. Нами выбраны антиагреганты последних поколений: ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов (тикагрелор) и Тиенопиридины (плавикс). Согласно протоколу обследования пациентов в клинике Сино исследовались показатели реологии крови: концентрация средняя фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, антитромбин III, а также общеклинические показатели крови.

Результаты исследования показали, что у АСКр пациентов обеих групп в 1-е сутки поступления в клинику регистрируется незначительное снижение числа тромбоцитов в периферической крови относительно показателей контрольной группы. На 7-ой исследований число тромбоцитов в периферической крови в двух группах стабилизируется и статистически значимо не отличается от показателей контрольной группы, т.е. риск уровня спонтанной агрегации тромбоцитов у рАСК пациентов на терапии плавиксом и тикагрелором снижается.

На фоне комбинированной терапии плавиксом и тикагрелором (агреганты последних поколений) на 7-е сутки регистрируется повышение уровня тромбоцитов и снижения активности фактора Виллебранда. Причём более значимые и быстрые (на 3-сутки) изменения происходят у лиц, получающих прямой антиагрегант тикагрелор.

Положительное лечение сказывается и на уровне фибриногена, который на 7 сутки увеличивается параллельно с ТВ. Антикоагуляционное звено представлено протеином С и антитромбином Ш, присутствие которых способствуют улучшению реологических свойств крови. Так, в первые дни их уровень значимо снижен в сравнении с контролем и чАСК пациентами. Применение плавикса и тикагрелора способствует стабилизации уровня антитромбина и протеина. Так, между группами разница составляет в том, что применение тикагрелора способствует более быстрой стабилизации данных показателей.

Таким образом, включение в комплексную терапию антиагрегантов последних поколений при резистентности к аспирину является обоснованной терапией, поскольку они заметно снижают активность тромбоцитов крови, способствуют стабилизации показателей коагуляционного звена гемостаза. При этом необходимо отметить, что более быстрый эффект стабилизации и улучшения реологии крови происходит при применении тикагрелора на 3 –сутки. Это обстоятельство является важным и во многом обеспечивает успешность процедуры стентирования коронарных

артерий. При ОКС у пациентов с АСКр стентирование должно сопровождаться применением ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тикагрелора. Предложенная схема лабораторного контроля за состоянием сосудисто-тромбоцитарного звена крови, а также углубленных диагностических процедур с индивидуальным подходе до и после стентирования позволят снизить уровень кардиальных событий. Как показывает практический опыт и результаты исследований ведущих клиник мира факторами усугубляющими стентирование, даже при адекватном и правильном назначении антиагрегантов являются сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение. Проблемы эффективности также могут быть связаны с прогрессированием атеросклеротических процессов.

При проведении стентирования нами проведен многофакторный анализ предикторов неудовлетворительного результата. В основном пациентов с неудовлетворительным результатом или наличием осложнений отличало многососудистое или бифуркационное поражение сосудов, сопутствующий сахарный диабет, сложная морфологическая картина стеноза по типу В<sub>2</sub>, стеноз длиной более 20 мм. Не последнее место занимало в структуре неудовлетворительных результатов качество протезированного стента. Наиболее предпочтительными являлись стенты с сирилимус покрытием. Данное покрытие обеспечивает пациенту длительность антиагрегационного эффекта в местах стеноза, а также после стентирования лечение проводилось плавиксом или клопидогрелем в течение года. Так, по результатам наших исследований пациенты, которым были имплантированы сирилимус покрытые стенты с годовым применением антиагрегантов высокого качества клиническое течение послегоспитального периода было благоприятным без кардиальных событий. И по нашему мнению на сегодняшний день данный метод лечения ОКС является наиболее усовершенствованным и не имеет альтернативы. Несмотря на возможные осложнения после стентирования, которые широко обсуждаются в литературе не являются основанием для отказа от данной процедуры. Это

еще раз свидетельствует о тщательном исследовании и изучении данной процедуры и индивидуального подхода к каждому пациенту и проведении годовой антиагрегатной терапии. При использовании стентов с лекарственным покрытием не даёт основания от отказа двухкомпонентной терапии антиагрегантами, статина и необходимой медикаментозной терапии. В этом плане необходимо указать на сосудо протективный эффект статинов, многие из которых имеют противовоспалительный эффект и улучшают состояние эндотелия сосудов. После выписки в течение года велось наблюдение за 117 пациентами (исключение 3 смертных случая в стационаре). В течение года всем пациентам проводились общеклинические исследования, состояние липидного спектра, инструментальных методов исследования, а также по необходимости проводилась ангиографическая процедура. Учитывались показатели летальности, возобновления стенокардии (de-novo), прогрессирования или появления симптомов недостаточности кровообращения. Между тем особое внимание уделялось в дозе и частоте приёма антиангинальных препаратов. Из 14 (11,6%) общих смертных случаев за годовой период 3 случая регистрировались на госпитальном этапе. Среди данных пациентов 6 (7,5%) умерло по причине формирования инфаркта миокарда, 2 пациента скончались на фоне артериальной гипертензии и геморрагического инсульта. У другой части 3-ёх пациентов на фоне ишемии миокарда сформировалась недостаточность кровообращения. Среди данных 11 пациентов после выписки из стационара у большей части умерших (4 пациента выявлено двух сосудистое поражение сердца, и только у одного пациента выявлено трёхсосудистое поражение сердца). Часть пациентов самостоятельно прекращают лечение антиагрегантами, что может привести к повторным ИМ, окклюзиям и другим осложнениям с летальным исходом. Так в наших исследованиях 3 пациента скончались в результате длительного периода после отмены антиагрегантов, статинов и поддерживающей медикаментозной терапии. Общее количество летальных исходов за год составило 14 случаев. На сегодняшний день

стентирование остаётся наиболее приоритетным методов лечения ИБС, что подтверждается высокой эффективностью в наших исследованиях. Так, лечение 151 стенозов венечных артерий сердца показали, что 89,1% была освобождена от стенокардии, а 85,0% имела максимальный ангиографический успех процедуры. Нередко особенности морфологии окклюзии, сопутствующие заболевания могут способствовать снижению успешности стентирования и в таких случаях не может быть гарантировано полной клинической и ангиографической эффективности. Зачастую сложные и трудные пациенты с поздней обращаемостью, нарушением режима питания и физической активности в годовой период умирает и такой показатель по нашим данным составил 14 случаев (11,6%). В этой связи интерес представляют исследования осложнений в зависимости от резистентности к аспирину. Так, результаты наших исследований показали, что за год было 37 (30,8%) случаев сложных жизнеугрожающих состояний у пролеченных пациентов. Согласно протоколу все пациенты получали в течение года на фоне комплексной терапии плавикс. Так, результаты показали, что 3 пациента из числа умерших самостоятельно прекратили приём препарата после стентирования в месячный срок. Из числа пациентов с возобновлением стенокардии 8 человек заменили плавикс на сходные дженерики. Распределение числа неудовлетворительных результатов показал, что большая часть осложнений приходится на пациентов из числа АСР-р. Так, общее число осложнений, которое приходится на АСК-ч составило 15 (12,5%), тогда как у АСК-р данный показатель составил 22 (18,3%).

Изначально клиническая картина умерших пациентов от инфаркта миокарда отличала тяжелая клиническая картина. Также их отличало наличие множество кардиоваскулярных рисков: фракция выброса левого желудочка у данных пациентов составляла в среднем  $43,3 \pm 4,5\%$ , а у пациентов с развитием нефатального инфаркта миокарда составляла -  $45,3 \pm 5,3\%$ . Из общего количества умерших пациентов перенесённый

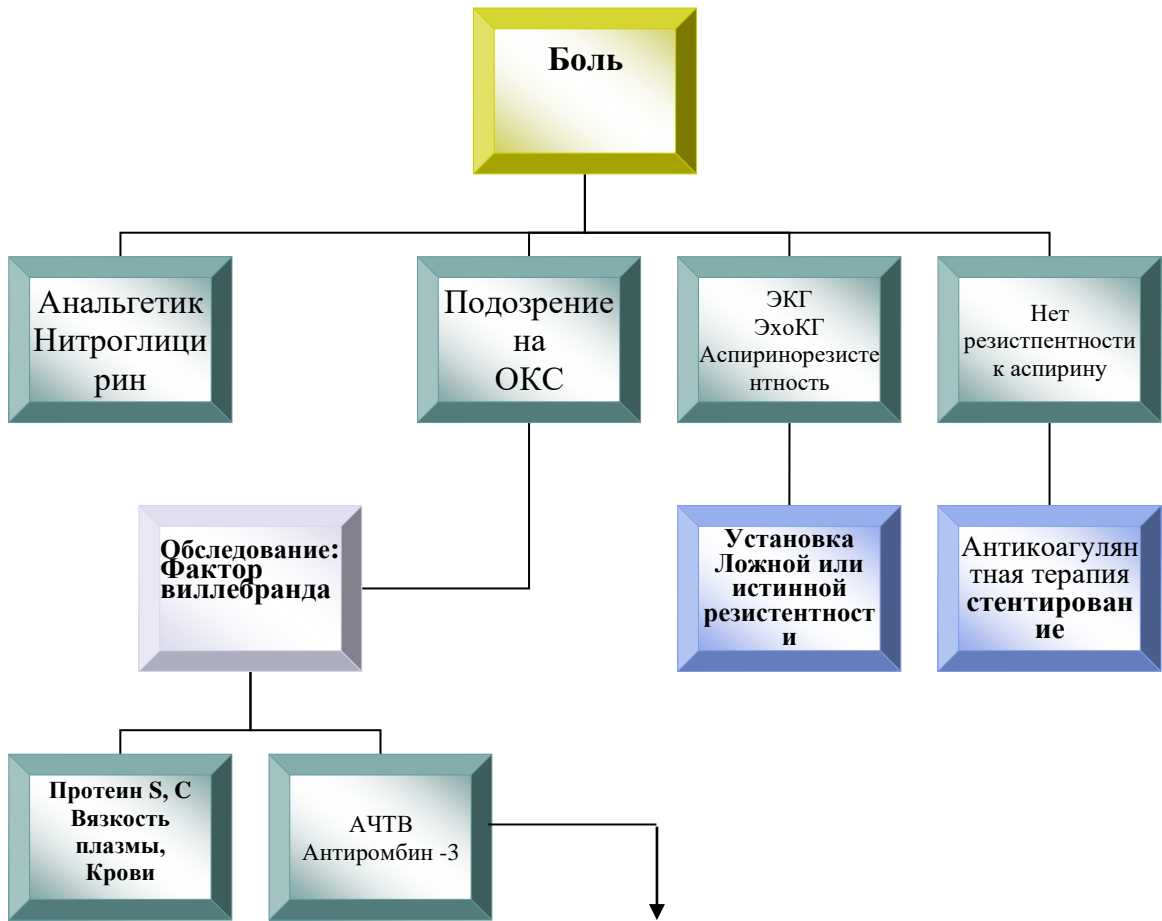


инфаркт миокарда зарегистрирован у 3 больных, и у 2 из группы числа пациентов с наличием нефатального инфаркта миокарда. Кардиоваскулярные риски такие как ожирение, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, повышенный уровень триглицеридов одинаково часто регистрировался в группе летальных пациентов и в группе перенесших инфаркт миокарда. Из числа умерших пациентов многососудистое поражение регистрировалось у 6 больных. В группе больных с развитием инфаркта миокарда также отмечалась многососудистое поражение сердца. Так, ангиографическая картина регистрировала поражение левой коронарной артерии у 6(4,1%) больных, окклюзия ПМЖВ у 4(50,0%) больных, а биоморфологическая характеристика соответствовала типу В<sub>2</sub> и с крупными кальцинатами в аорте. Динамическое наблюдение за пациентами в течение года и развитием нефатального инфаркта миокарда по данным коронароангиографии регистрировалось многососудистое поражение: у 4(5,0%) пациентов были стенозы ЛКА, у 2(2,5%) больных окклюзия ПМЖВ более 70%. При стентировании нами использованы для имплантации стенты с лекарственным покрытием так и простые без покрытия. Контрольная ангиография выполнялась при условии того, что у пациента возобновлялась клиника стенокардии, формировался инфаркт миокарда. Так, повторная ангиография сроком до 3 месяцев понадобилась 11(13,7%) пациентам у которых регистрировалась клиника стенокардии. Из числа этих пациентов у 5(6,2%) регистрировался ресстеноз целевых (леченых) артерий. У остальных выявлены формирование нецелевых новых стенозов (6 пациентов). Из общего числа данных пациентов (11 пациентов) 8-рым были имплантированы сирилимус покрытые стенты, 3 пациентам без лекарственного покрытия. По результатам анализа стентирования можно сказать, что перенесенный инфаркт миокарда и пожилой возраст (более 60 лет) являются неблагоприятными прогностическими факторами после стентирования. Помимо этого важным неблагоприятно прогностическим признаком является сниженная фракция выброса левого желудочка менее

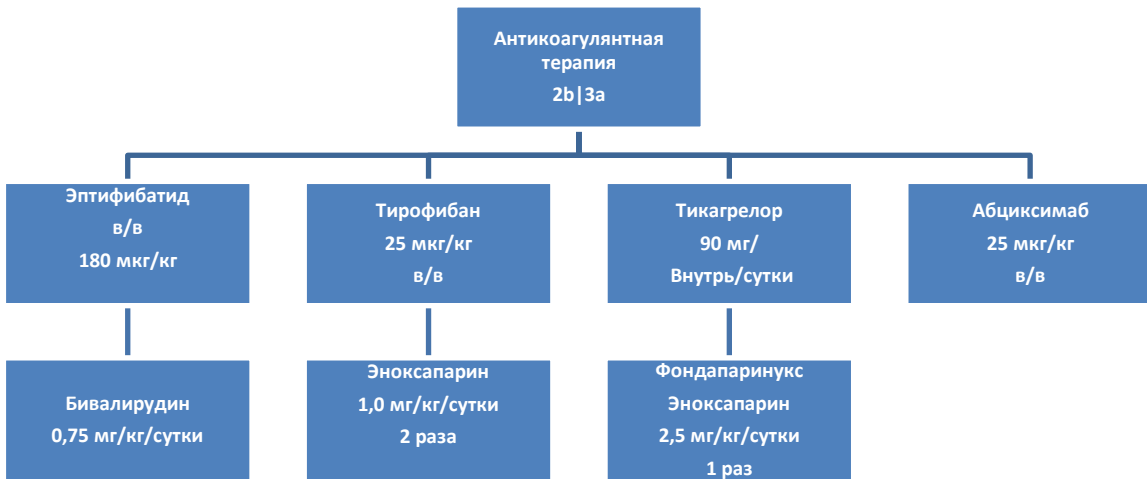
45%. Непременно успешность процедуры также зависит от характера, морфологии стеноза, количества имплантируемых стентов.

Анализ результатов свидетельствует о том, что именно при ОКС может регистрироваться гиперагрегация тромбоцитов. Наиболее выражен гиперагрегационный синдром у пациентов с аспиринорезистентностью т.е. повышенная агрегационная активность тромбоцитов у таких пациентов требует от врача углубленного обследования и индивидуального подхода в до и послегоспитальном периоде. Основываясь на результатах исследования надо отметить целесообразность применения ангиагрегантов как в острый период тромбоза, так и после стентирования с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Поскольку некоторая часть пациентов имеет истинную аспиринорезистентность необходим учёт и контроль реологических свойств крови и функции тромбоцитов в течение года после стентирования. Лечение и профилактика антиагрегантами должна быть строго регламентирована контролем агрегационной функции тромбоцитов. На основании результатов собственных исследований и данных литературы нами для кардиологических отделений предложена следующая схема обследования и тактика ведения аспиринорезистентных пациентов.

На основании литературных данных и результатов собственных исследований нами разработана и предложена схема и тактика ведения пациентов с резистентностью к аспирину, направленных на коронарное стентирование, адаптированная для пациентов с ОКС в условиях кардиологических отделений республики (рисунок 5.16).



**Резервная антикоагулянтная терапия**



**Стентирование коронарных артерий**

Рисунок 5. 16- Тактика ведения пациентов с ОКС

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. Стентирование является наиболее эффективным и безопасным методом лечения окклюдированного поражения коронарных артерий. Определённое количество пациентов (57,2%), направляемых на стентирование коронарных артерий, имеют высокий риск кардиальных событий связанных с неудовлетворительными показателями функциональной активности тромбоцитов (феноменом аспиринорезистентности).
2. Состояние свёртывающей системы крови при остром коронарном синдроме у аспиринорезистентных пациентов характеризуется повышенной гиперагрегационной активностью, что выражается в следующих изменениях: повышением фактора Виллебранда (свидетельствует о повреждении эндотелия сосудов и можно предполагать о возможной зависимости площади повреждения и его уровнем) снижением АТ III, ТВ и АЧТВ, сохраняя повышенный риск тромбообразования.
3. Истинная аспиринорезистентность предрасполагает к стенозированию и высокой степени окклюзии коронарных артерий, а отдалённые результаты и успешность стентирования таких пациентов во многом обусловлены качеством дезагрегантной терапии.
4. Факторами, определяющими неудовлетворительный ангиографический результат стентирования являются сложный морфологический тип стеноза (тип В<sub>2</sub> и С), а также аспиринорезистентность. У таких пациентов летальность в течение 1 года после стентирования составила 12,5%, наиболее часто регистрируются случаи нефатального ИМ, позднего тромбоза, полная окклюзия стента, формирование нецелевых стенозов на фоне прогрессирующего течения атеросклероза.

5. Экстренная процедура стентирования при ОКС у пациентов с аспиринорезистентностью должно проводиться с применением ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тикагрелора, а после стентирования целесообразна комбинация аспирина и антагонистов аденозиновых рецепторов (тиклопидин или клопидогрель).

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. У пациентов, направляемых на стентирование коронарных артерий (как на этапе подготовки к стентированию, так и после его выполнения), необходим строгий индивидуальный контроль реологических показателей крови.
2. У пациентов с резистентностью к аспирину необходимо исключить псевдорезистентность к аспирину путём её коррекции (нормализация АД, межлекарственного взаимодействия, режима и характера питания, нормализация липидного спектра крови, устранении факторов дисфункции эндотелия). При сохраняющейся резистентности к аспирину необходим подбор антиагрегантной терапии.
3. Препараты антикоагулянтов последних поколений (плавикс и тикагрелор) воздействует на коагуляционное звено гемостаза, что выражается в повышении активности плазменного антитромбина III, удлинении времени свертывания крови, повышении протеина С, стабилизацией вязкости крови и плазмы. Функциональная активность тромбоцитов и реологические показатели крови при аспиринорезистентности нормализуются на 4-5 сутки при применении плавикса, а при применении тикагрелора на 2-3 сутки.
4. При остром коронарном синдроме у пациентов с недостаточным антиагрегационным эффектом аспирина стентирование необходимо проводить с назначением быстродействующего антиагреганта тикагрелора, а после стентирования в комбинации аспирина с

клопидогрелем. Антагонисты аденозиновых рецепторов - плавикс или клопидогрель и ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов (тикагрелор). Препараты эффективны при аспиринорезистентности согласно рекомендованной фирмой дозе. Резистентности к данным препаратам среди обследованных не выявлено.

5. У пациентов с «высоким риском» осложнений наиболее благоприятные результаты стентирования коронарных артерий регистрируются при использовании стентов с лекарственным покрытием. Использование клопидогреля или плавикса в дозе 75 мг в сутки в течении 6 месяцев предупреждает (без наличия «факторов риска») такие осложнения, как острый и подострый тромбозы. Следовательно, таким пациентам при стентировании коронарных артерий рекомендована длительная антиагрегантная терапия после стентирования.

### Список использованной литературы

1. Аверков О.В. Тиклопидин и клопидогрел - есть ли повод для противостояния? / О.В. Аверков // Клин, фармакология и терапия. — 2007.-№(1).-С. 33-40.
2. Агеев Ф.Т. Жара и сердечно-сосудистая система /Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова// Практика, 2015.- 184 с.
3. Акчурин Р.С. Стеноз ствола левой коронарной артерии и прогресс коронарного атеросклероза после ангиопластики и стентирования у пациентов, направленных на коронарное шунтирование /Р.С. Акчурин, А.А. Ширяев, Б.А. Руденко// //Кардиология.-2012.- № 1.-С. 58-64
4. Алигишева З.А. Отдаленные клинико-ангиографические результаты стентирования коронарных артерий при различной длительности применения дезагрегатной терапии /З.А. Алигишева// Автореф. к.м.н.-Москва, 2010.-14.01.05-кардиология.- 155 с.
5. Араблинский А.В. Стентирование коронарных артерий в клинической практике /А.В. Араблинский, , Роган С.В., Сидельников В.В. //Кардиология.- 2000.-№ 9.- С. 100-106
6. Аракелян В.С. Причины неудовлетворительных результатов и рекомендации по их профилактике при эндоваскулярном лечении хронической ишемии органов пищеварения /В.С. Аракелян//Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017.- Т. 59.- № (1).- С. 34-40
7. Аронов Д.М. Комплексная программа реабилитации больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения: клинические эффекты третьего этапа реабилитации / Д.М.Аронов,М.Г. Бубнова, Д.Г. Иоселиани //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 3 том, №: 57 С. 12-18
8. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов /Г.П. Арутюнов//ГЭОТАР/, 2015.- 608 с.
9. Атрошенко Е.С. Аспирин: неизвестное об известном /Е.С. Атрошенко //Кардиология в беларуси.- 2012.- № 4.- С. 131-135.
10. Ахмедярова Л.Б. Коронарное стентирование у больных ИБС и нарушение чувствительности к антиагрегантным препаратам: принципы диагностики и

- возможности медикаментозной коррекции /Л.Б.Ахмедярова//Автореф: дисс. к.м.н.- Москва, 2011.- 14.01.05.-кардиология.- 22с.
11. Ашихмин Я.Г. Резистентность к антитромботическому действию аспирина и пути ее преодоления / Ашихмин Я.Г., Драпкина О.М. // Российские медицинские вести. - 2008. -№ 2. -С. 19-30.
  12. Бабунашвили А.М. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики / А.М. Бабунашвили, В.А. Иванов, З.А. Кавтеладзе и др. // Кардиология. 2004. - №5. - С. 23-29.
  13. Бабунашвили А.М. Стенты с лекарственным покрытием при лечении диффузных атеросклеротических поражений коронарных артерий / А.М. Бабунашвили, И.Е. Юдин, Д.П. Дундуа Д.П. и др. // Consilium medicum. 2006. - Т. 1. - № 4. - С. 56-52.
  14. Бабунашвили А.М. Стенты с лекарственным покрытием при лечении диффузных атеросклеротических поражениях коронарных артерий /А.М. Бабунашвили, З.А. Кавтеладзе, Д.П. Дундуа и др. // Болезни сердца и сосудов. 2006. — № 4. - С. 57-64.
  15. Бабунашвили А.М. Эффективность применения стентов, покрытых сиролимусом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий /А.М. Бабунашвили//Российский кардиологический журнал.- 2017.- №8.-С. 42-50.
  16. Баркаган З.С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / Баркаган З.С., Костюченко Г.И. // Бюлл. СО РАМН. - 2006. -№ 2. -С. 132-138.
  17. Баркаган З.С. Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. // М.: Ньюдиамед, 2001. 285 с.
  18. Баркаган З.С. Основы лабораторной диагностики «Антифосфолипидного синдрома»/З.С. Баркаган З.С.// Тромбоз, гемостаз, реология. — 2000. № 3(3). - С. 13-16.
  19. Батыралиев Т.А. Двухлетний клинический опыт применения пенетрационного катетера Tomus при чрескожных коронарных вмешательствах на хронических



- тотальных окклюзиях коронарных артерий /Т.А. Батыралиев, Д.В. Фетцер, Б.А. Сидоренко // Кардиология.-2012.- № 1.-С. 52-57
20. Батыргалиев Т.А. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивного лечения /Т.А. Батыргалиев, И.В. Першуков // Кардиология. 2006. - №5. -С.68-70.
  21. Березовская Г.А. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства /Г.А. Березовская, О.А. Смирнова //Атеротромбоз.- 2015.- № 1. С. 40-51.
  22. Берштейн Л.Л. Эволюция применения «новых» пероральных антикоагулянтов при тромбоэмболии легочной артерии /Л.Л. Берштейн// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- том:56.- №11.-С. 91-95
  23. Бессонов И.С. Сравнение прямого стентирования и стентирования с предилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST /И.С. Бессонов, В.А. КузнецоваИ.П. Зырянов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- том.- 57.-№ 11.- С. 5-11
  24. Бокерия Л.А. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов /Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян. М.: НЦССХ им. Бакулева, 2008.-Т. 3.-580 с.
  25. Бокерия Л.А. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян, Е.З. Голоухова // Кардиология. -2006. Т.46. - №3.-С.4-13.
  26. Бокерия Л.А. Обзор исследований, оценивающих результаты применения стентов у больных ишемической болезнью сердца /Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. - № 8. - С. 99-105.
  27. Бокерия Л.А. Стентирование венечных артерий при остром инфаркте миокарда современное состояние вопроса /Л.А Бокерия, Б.Г. Алесян, А. Коломбо, Ю.И. Бузиашвили и др.// Материалы XII ежегодной научной сессии НЦССХ им. Бакулева. - М., 2006. - 75с.

28. Бокерия Л.А. Тромбозы стентов с антипролиферативным покрытием в отдаленном периоде (состояние проблемы) / Бокерия Л.А., Алесян Б.Г., Абросимов А.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. -2009. -№ 1.-С. 38-47.
29. Бокерия Л.А., Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных молодого (до 45 лет) возраста// Л.А. Бокерия, С.А. Вищипанов С.А. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 56 (1): 27-32.
30. Болдырева М.О. Сравнительное изучение результатов коронарографии у больных с первичным и повторным инфарктом миокарда /М.О. Болдырева // Кардиология.- 2013.-№ 5.- С. 34-37.
31. Бубнова М.Г. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.): основные положения /Бубнова М.Г., В.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 2 том: 57.- С. 85-89.-1)-
32. Верин В.В. Опыт применения ретроградной реканализации хронических окклюзий коронарных артерий /В.В. Верин, С.Н. Качалов // Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2012.- № 29. С. 19-27.
33. Виноградова В.Т. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН в условиях реальной клинической практики //Н.Т. Виноградова, М.М. Жиркова //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 1 том, №: 57 С. 4-10.
34. Волкова Э.Г. Инфаркт миокарда. Позиции общественного здоровья, фундаментальной медицины, клинической практики, врачей и пациентов: монография /под ред. Э.Г.Волковой. – Челябинск, 2010.- 414с.
35. Гайковая Л.Б. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии /Л.Б. Гайкова, Г.А. Кухарчик, Н.Н. Нестерова// Вестник аритмологии.- 2010.- № 58. С. 52-59.
36. Гиляревский С.Р. Современные представления о сложной связи между фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца и об оптимальной тактике антикоагулянтной терапии для профилактики эмболий в сосуды большого круга кровообращения /С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид /// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- том. 57.-№ s1.- С. 312-322.

37. Гиляров М.Ю. Биохимические маркеры при остром коронарном синдроме /М.Ю. Гиляров, Н.А. Новикова // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.- 2009.- № 5.- С. 12-17.
38. Гиляров М.Ю. Однократный режим дозирования новых пероральных антикоагулянтов в аспекте приверженности к лечению: предположения и доказательства /М.Ю. Гиляров // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- т №56.- С. 92-96.
39. Глезер М.Г. Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа выбор-2 /М.Г. Глезер// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- г.1 том.- № 56номер.- С. 5-11.
40. Глезер М.Г. Причины стенокардии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и роль оптимизации антиингинальной терапии. Данные исследования линкор /М.Г. Глезер, Е.И. Астахин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- том. 56.-№ 11.- С. 5-11.
41. Горбунова Е.В. Комплексный подход к повышению эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированным митральным клапаном /Е.В. Горбунова, Р.Р. Салахов, С.Е. Мамчур // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- том: 57.- № 11.- С. 42-48.
42. Гринштейн И.Ю. Метаболические особенности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией, резистентных и чувствительных к аспирину //И.Ю. Гринштейн, А.А. Савченко// Креативная кардиология.-2014.-№1.- С. 15-24.
43. Данилов И.П. Аспирин: 110 лет в клинической практике /И.П. Данилов//Здравоохранение (Минск).- 2012.- № 9.- С. 49-50.
44. Дедов И.И. Острый коронарный синдром у больных сахарным диабетом: на пути к Мюнхену /И. И. Дедов, А. А. Александров // Рациональная фармакология в кардиологии. 2008. - № 2. - С. 58-65.
45. Демин В.В. Непосредственные и ближайшие результаты клинического исследования по сравнению стратегий имплантации стентов с лекарственным покрытием под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования или ангиографии /В.В. Демин, С.Д. Гусев//Журнал инттервенционной кардиоангиологии.-2016.-Т1.- №44 год.- С. 82-91.

46. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярной фармакогенетические аспекты /В.В. Киреева и др.// Российский кардиологический журнал.- 2014.- №10.- С.64-68.
47. Добровольский А.В. Клопидогрель в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Добровольский А.В. //РМЖ.-2009.-№ 8. -С. 558-570.
48. Дупляков Е.В. Рациональный выбор антикоагулянтной терапии у пациентов с идиопатическими и спровоцированными венозными тромбозами /Д. Дупляков, Т.В. Павлова// // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.-3 том.- №57.-с. 81-84.
49. Елисеева М.А. Течение острого инфаркта миокарда по данным ретроспективного исследования /М.А. Елисеева, О.Н. Курочкина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 2 том.- №57.- С. 30-32.
50. Жданова Л.В. Внутрисердечный тромбоз у ребенка с наследственной тромбофилией /Л.В. Жданова, А.Б. Бимбаев, Р.Б. Гатыпова// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- том.56.- №1, С. 101-102
51. Защита от дистальной эмболизации инфаркт-ответственной артерии при выполнении эндоваскулярных процедур у больных с острым инфарктом миокарда: современное состояние, проблемы и перспективы /А.Г. Колединский и др. //Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2013.- №31. С. 48-57
52. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования /Д.А. Зубаиров. Казань : ФЭН АНТ, 2000. - 367 с.
53. Иоселиани Д.Г. Хирургическая и эндоваскулярная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с многососудистым поражением венечного русла: сравнительный анализ ближайших и средне-отдаленных результатов /Е.Ю. Хоткевич, Д.Г. Громов, Д.Г. Иоселиани // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2008.- № 15.-С. 22-31.
54. Иткин Д.А. Применение новых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений при неклапанной форме мерцательной аритмии /Д.А. Иткин//Российский кардиологический журнал.-2015.- №(2).- С. 115-122

55. Ишемическая болезнь сердца, осложненная сердечной недостаточностью: возможности хирургического лечения /Д.В. Кузнецов, С.М. Хохлунов// Кардиология.- 2013.-№ 5.- С. 55-60
56. К вопросу об аспиринорезистентности у больных с коронарной болезнью сердца после реваскуляризации /Е.А.Савченко и др. // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. - № 17. - С. 44-47.
57. Канорский С. Обзор международных клинических исследований в области кардиологии за 2016 г /С. Каноский, М.Н. Мамедов //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- .2 том:.- №57.- С.90-96.
58. Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность /Ю.А. Карпов, П.С. Лагута//Русский медицинский журнал.- 2012.- Т. 20.- № 25.- С. 1256-1263.
59. Карпов Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. 2003. - № 2 (4). - С. 190-192.
60. Каткова О.В. Терапия аспирином: новый взгляд на старую проблему /О.В. Каткова, П.С. Лагута, Е.П. Панченко/ Ангиология и сосудистая хирургия. 2012.-Т. 13, № 2. - С. 9-14.
61. Киричук В.Ф. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией, с гиперлипопротеинемией различных типов / В.Ф. Киричук, И.В. Воскобой // Терапевт, арх. 2000. - № 12. - С. 47-50.
62. Князева С.А. Антиагреганты в практике профилактики и лечения коронарных болезней сердца / С.А. Князева, М.В. Мельник, А.М. Шилов // РМЖ. М. - 2007. - Т. 15.- №9. - С. 713- 718.
63. Козлов С. Г. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда у больных сахарным диабетом /С. Г. Козлов, К. Н. Петрова // Кардиология. -2006.-№9.-С. 57-66.
64. Козлова Л.В. Влияние хронической сердечной недостаточности на результаты коронарной ангиопластики со стентированием у больных ишемической болезнью сердца /Л.В. Козлова// Автореф: дис. канд. мед. наук.- Оренбург, 2012.- 14.01.05-кардиология.- 22 с.

65. Козлова Л.В. Влияние хронической сердечной недостаточности на результаты коронарной ангиопластики со стентированием у больных ишемической болезнью сердца /Л.В. Козлова// Автореф: дис. канд. мед. наук.- Оренбург, 2012.- 14.01.05-кардиология.- 22 с.
66. Коледицкий А.Г. Первый опыт использования тромбоспирационных катетеров «eliminate» у больных с ОИМ в московском центре интервенционной кардиоангиологии /А.Г. Колединский, Д.Г. Громов, О.Е. Сухоруков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.-Т.1- №25.- С. 10-15
67. Комаров А.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики осложнений атеросклероза / Комаров А.Л., Панченко Е.П. // РМЖ. -2003. -№ 19. -С. 1102-1107.
68. Комаров А.Л. Роль воспаления в развитии атеротромбоза: "противовоспалительные" эффекты клопидогрела /Комаров А.Л., Панченко Е.П. // Фарматека. -2007. -№ 8-9. -С. 23-29.
69. Комаров А.Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) /А.Л. Комарова, О.О. Шахматова, Т.А. Илюшенко //Кардиология.- 2012.- № 1.-С. 4-14.
70. Константинов В.О. Роль терапии без статинов для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений /О.В. Константинов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- том57.№ 11.- С. 68-72.
71. Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии, развившемся после коронарного стентирования /Д.Р. Олисаева и др.// Российский кардиологический вестник.- 2012.- № 3.- С. 44-49.
72. Котовщикова Е.Ф. Частота и методы устранения гиперагрегационного синдрома при различных видах тромбофилий /Е.Ф. Котовщикова// Дисс. д.м.н.-Барнаул, 2005.- 14.00.29-гематология и перелвание крови.- 233 с.
73. Кудряшова О.Ю. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным препаратам / Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. // Кардиология. -2005. —№ 9. -С. 85-89.

74. Кузнецова И.Э. Влияние ацетилтрансферазной активности на течение и прогноз заболевания у пациентов хронической ИБС, после процедуры коронарного стентирования /И.Э. Кузнецова// Дисс. к.м.н.-Москва, 2008.-14.00.06-кардиология.- 86 с.
75. Ларина В.Н. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и гериатрические синдромы у женщин пожилого и старческого возраста /В.Н. Ларина, Н.К., Рунихина, И.И.чукаева, Д.Г., Карпенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия .-2017.-1 том.-№ 57.- С. 58-64.
76. Мазур Н.А. Дезагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца: нерешенные проблемы /Н.А. Мазур // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.-.том.56.- № 1.- С. 66-70.
77. Матчин Ю.Г., Первый опыт применения очень длинных стентов, покрытых сиролимусом (40—60 мм), в лечении пациентов с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий /Ю.Г. Матчин, Р.В. Атанесян//Кардиология.- 2017.- №4.- С. 19-26.
78. Медведев И.Н. Выраженность тромбоцитарной активности у больных артериальной гипертонией 3-й степени при метаболическом синдроме /И.Н. Медведев, С.Ю. Завалишина // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- том. 56.- №1.- С. 48.
79. Медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования euroaspire iv /Р.Г. Оганов и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- Т№56.- С. 11-19.
80. Митрошин М.Г. Морфологические особенности атеросклеротических бляшек в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца /М.Г.Митрошкин, Ю.Г.Матчин // Российский кардиологический вестник.- 2013.- № 1.- С. 34-45.
81. Мкртумян А.М. Влияние нарушений углеводного обмена на сосудистые осложнения сахарного диабета и возможность их предупреждения /А.М. Мкртумян, А.Л. Давыдов, С.В. Подачаина// Сердце. 2008. - №1. - С.1-16.

82. Мультифокальный атеросклероз как фактор неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st и сахарным диабетом 2-го типа /Каретникова и др.//кардиология, 2013.- №4.- С. 12-18.
83. Мухамедова У.М. Состояние системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде АКШ /У.М. Мухамедова// автореф к.м.н.- Санкт-Петербург, 2011.-14.01.05-кардиология- 18с.
84. Науменко С.Е. Инфаркт миокарда и естественные механизмы защиты: роль обратного захвата норадреналина/С.Е. Науменко, Т.В. Латышева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- том. 56.№ 11.- С. 60-64.
85. Нгуен Т.Н. Интервенционная кардиология /Н.Т. Нгуен//. Руководство, М: медицинская литература; пер. сангл. /Чеснова Ю.М.- 2014.- 358 с.
86. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра рекорд-3 /В.В. Рябов и др//Российский кардиологический журнал.- 2017.- №11.-С. 15-21.
87. Отдаленная антиишемическая эффективность имплантации сиролимус-стентов у больных ИБС, отягощенной сахарным диабетом /Ю.Ю. Торим, А.Т. Тепляков, А. В. Кузнецова, А. Л. Крылов // Сибирский мед. журн. 2010. - Т. 25, № 2 (вып. 2). - С. 141.
88. Отдаленные результаты хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца, ранее перенесших процедуру стентирования коронарных артерий /О.А. Коваленко и др.// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-2016.- Т.58.- № 6.- С. 368-376.
89. Оценка безопасности применения аспирина при операциях аортокоронарного шунтирования /А.М. Чернявский и др//Российский кардиологический журнал.- 2017.- №8.- С. 96-101.
90. Папаян Л.П. Современные представления о механизме регуляции свёртывания крови /Л.П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. — №2.-С. 11-17.
91. Первые непосредственные результаты применения трапедил-элюирующих стентов у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа /М. В. Франц, А. Т. Тепляков, П. И. Павлов, С. А. Смолянинова // Сибирский мед. журн. 2010. - Т. 25, № 2 (вып. 2). - С. 160.



92. Первый российский опыт одномоментного множественного стентирования коронарных артерий и транскатетерной имплантации аортального клапана /Д.Г. Иоселиани и др.// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2013.- №32. С. 23-26.
93. Перепеч Н.Б. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности /Н.Б. Перепеч, И.Е. Михайлова // Рус. мед. журн. 2007. - Т. 15, № 22. - С. 1602-1608.
94. Перспективы применения биodeградируемых стентов в лечении атеросклеротических заболеваний сосудов (обзор данных литературы) / И.Э. Кузнецова и др.// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2013.- №32. С. 51-57.
95. Першуков И.В. Тромбоз стентов, выделяющих лекарственные вещества, и его фармакологическая профилактика /Першуков И.В., Батыралиев Т.А. // Кардиология.- 2007. -№ 7. -С. 60-67.
96. Погосова Н.В. Особенности профилактического консультирования больных ИБС с абдоминальным ожирением /Н.В. Погосова, О.Ю.Соколова, А.О. Салбиева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 1 том, №57, С. 47-52.
97. Поляков Р.С. 12-месячные результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом при использовании стентов, покрытых сиролимусом и эверолимусом/Р.С. Поляков, Ю.М. Саакян, Г.В. Марданян /Кардиология.-2014.- №8.- С. 4-9.
98. Преображенский Д.В. Тиенопиридины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. Клиническая фармакология клопидогрела /Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. и др. // Кардиология. -2009. -№ 10. -С. 88-96.
99. Применение сиролимуспокрытых стентов «Cypher» у больных ИБС с различными типами поражения коронарных артерий /Ю. Н. Беленков, Ю.Г. Матчин, Т.Г. Горгадзе и др. // Consilium medicum, 2006. — Т. 13.- № 11.-С. 64-69.
100. Прозоров С.А. Рецидивирующий инфаркт миокарда, вызванный одновременным тромбозом стента и второй коронарной артерии, у больных с множественным

- поражением коронарного русла / С.А.Прозоров, С.Р.Гиляревский // Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2013.- №31. С. 26-31.
101. Пушкарев Г.С. Прогностическая роль психосоциальных факторов риска у больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное стентирование / Г.С. Пушкарев, В.А. Кузнецов В.А.// Кардиология, 2017.- №6.- С. 11-15
  102. Рахимова Р.А. Влияние терапии клопидогрелем на показатели клеточного звена системы гемостаза при остром коронарном синдроме / Р.А.//Российский кардиологический журнал.-2008.-№ 6.-С. 33-38.
  103. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: значение лекарственной формы /Н.М. Воробьева//Клиническая фармакология.-2013.-№2.-С. 15-21.
  104. Результаты стентирования коронарных артерий стентами с биодеградирующим полимерным и антипролиферативным (биолимус А9) покрытием / Р.В. Зейналов и др// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2012.- №26. С. 17-24.
  105. Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента st электрокардиограммы// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- Ч2.- Том:57.- № 9.- С. 83-96.
  106. Рецепторная регуляция активности тромбоцитов / А.Г. Муляр и др. // Эксперим. и клин, фармакология. 2004. - Т. 67, № 1. - С. 61-68.
  107. Савченко Е.А. Изменения в системе гемостаза и метаболизме тромбоцитов у больных с разными функциональными классами стенокардии / Савченко Е.А., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. и др. // Сибирское медицинское обозрение. -2009. —№ 3. -С. 45-50.
  108. Савченко Е.А. Изменения в системе гемостаза и метаболизме тромбоцитов у больных с разными функциональными классами стенокардии / Савченко Е.А., Гринштейн И.Ю., Савченко А.А. и др. // Сибирское медицинское обозрение. -2009. —№ 3. -С. 45-50.
  109. Самко А.М. Ближайшие и отдаленные результаты применения стентов с лекарственным покрытием эверолимусом Promus и сиролимусом Cypher у больных

- ИБС с коронарным атеросклерозом /А.Н. Самко, В.П. Лупанов// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2012.- №29. С. 9-19.
110. Самсонова Н.Н. Значение исследований гемостаза и реологии крови для профилактики и лечения кровотечений / Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Козар Е.Ф. и др. // Анестезиология и реаниматология. -2006. -№3. -С. 71-74.
111. Сергеева Е.О Изучение влияния сочетанного применения препаратов «Аспирин-кардио» и «Зилт» на свёртывание крови и плазменный (коагуляционный) гемостаз /Е.О. Сергеева, Л.А. Сарджая// В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции Пятигорск, 2015. С. 245-248
112. Созыкин А.В. Основы ангиографии коронарных артерий /А.В. Созыкин//Медпрактика, 2014.- 88 с.
113. Соколов Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца /Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин//Кардиология.- 2013.- №3.-С. 25-30.
114. Сопоставление морфологических особенностей атеросклеротических бляшек сонных артерий и клинико-инструментальных данных у пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом /В.С. Шишикина и др// Кардиология.- 2013.-№ 4.- С. 25-31.
115. Стентирование коронарных артерий стентами с антипролиферативным лекарственным покрытием Xience V: общие вопросы, перспективы /М.Б. Матини и др// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2012.- №26. С. 27-38.
116. Сулаева О.Н. Механизмы тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий в норме и при сердечно-сосудистой патологии /О.Н. Сулаева//Кардиология .-2017.- №6.-С. 76-83.
117. Сулимов В. А. Антитромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах / Сулимов В.А. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008. -№ 3. -С. 91-100.
118. Сулимов В.А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелю) у пациентов подвергающихся elective стентированию /Сулимов

- В.А., Мороз Е.В.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2012.- Т. 8.- № 1. С.23-30.
119. Сумароков А.Б. Индивидуальный подбор дезагрегантной терапии в кардиологии - наступило ли его время? Клиническое наблюдение / Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Покровская О.С., и др. // Трудный пациент. -2009. -№ 3. -С. 12-15.
120. Сумин А.Н. Проблема малоизмененных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии /А.Н. Сумин, Е.В. Корок// Кардиология.- 2017.- №4.-С. 10-18.
121. Сыркин А.Л. Острый коронарный синдром /А.Л. Сыркин//М: миа (медицинское информационное агентство), 2010.- 440 с.
122. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога /Сычев Д.А., Зятенков А.В., Кукес В.Г. // Российский кардиологический журнал. -2007. —№ 4. -С. 92-100.
123. Тарасов Р.С. Результаты рандомизированного исследования: многососудистое стентирование и поэтапная реваскуляризация у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st при использовании стентов с лекарственным покрытием второго поколения генерации /Р.С. Тарасов, В.И.Ганюков, А.В.Протопопов //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 1 том, №: 57.- с.25-30
124. Тарасов Р.С. Сроки развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от резидуального syntax после первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st /Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков, К.М. Ваккосов //Кардиология.- 2017.- №6.- С.22-28.
125. Терехов Д.С. Антитромботическая терапия в сердечно-сосудистой хирургии: современное состояние вопроса на примере имплантаций устройств /Д.С. Терехов, В.В. Масляков//Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-2015.- Т57.- №5.- С4-17.
126. Тромбоциты. Структура тромбоцитов //Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В.Долгов, П.В.Свирин. — Москва,2005. С.25-29.
127. Туркмен С. Влияние интракоронарного и внутривенного введения нагрузочной дозы тирофибана на выраженные сердечные осложнения и события в стационаре у пациентов, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам при остром

- коронарном синдроме /С. Туркмен, Д.В. Фетцер, Каглиян// Кардиология.- 2013.-№ 1.- С. 23-27
128. Умутбаева М.К. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал тромбоцитов как факторы, определяющие интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген: автореф. дис. . д-ра биол. наук / М.К. Умутбаева. Тюмень, 2005. - 45 с.
129. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение / Е.А. Ушкалова // Фарматека. —2006.-№ 13.-С. 35-41.
130. Файзуллаев Х.Т. Ближайшие и отдалённые клиничко-функциональные результаты стентирования коронарных артерий у больных с различными формами ИБС /Х.Т. Файзуллаев// Автореф. дис к.м.н.-Душанбе, 2014.- 14.01.04-внутренние болезни.- 24 с.
131. Фетцер Д.В. Лучевой доступ для чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца: преимущества, недостатки и частота развития осложнений по сравнению с бедренным доступом /Д.В. Фетцер,Т.А. Бытыралиев, И.В. Пешуков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.-3 том.- №57.- С. 44-49
132. Фролова Н.С. Прогностическое значение, механизмы развития и возможные способы преодоления резистентности к антиагрегантным препаратам (аспирин и клопидогрел)у больных с острым коронарным синдромом /Н.С. Фролова// Дисс. К.м.н.-Москва, 2010.- 14.01.05-кардиология.-94 с.
133. Хайрутдинов Е.Р. Современные подходы к лечению пациентов с многососудистым поражением коронарного русла (обзор литературы) /Е.Р. Хайрутдинов, А.В. Араблинский // Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2012.- № 29. С. 71-81
134. Хруслов М.В. Современный подход к организации мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих непрямые антикоагулянты /М.В. Хруслов // Русский медицинский журнал, «Медицинское обозрение».- 2017.- №14.- С. 1057-1060

135. Чернявский А.М. Новый класс препаратов в лечении хронической тромбоэмболической легочной гипертензии /А.М. Чернявский // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- Т 1,2 №55.- С. 102-106
136. Чрескожные коронарные вмешательства с использованием лекарственных стентов: прошлое, настоящее и будущее (обзор данных литературы) /И.Э. Кузнецова и др// Международный Журнал интервенционной кардиоангиологии.- 2013.- №32. С. 45-51
137. Шамес А.Б. Двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах, выполняемых больным с острым коронарным синдромом / Шамес А.Б., Иванов В.А., Терехин С.А. // Российские медицинские вести. —2007. —№ 3. -С. 29-36.
138. Шахматова О.О. Длительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: комментарии к рекомендациям американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца /О.О. Шахматова//Кардиология.- 2016.- №6.- С. 89-96.
139. Шевченко Ю.Л. Острый коронарный синдром. Диагностика и лечение /Ю.Л. Шевченко//Учебное пособие, М: Триада-Х, 2011.- 80 с.
140. Шилов А.М. Ацетилсалициловая кислота нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов, С.А. Князева // Рус. мед. журн. - 2007. - Т. 15, № 6. - С. 550-555.
141. Шилов А.М. Аспирин-антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний /А.М. Шилов// Русский медицинский журнал.- 2012.- Т.20.- № 4.- С. 182-186
142. Шишкова В.Н. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением /В.Н. Шишкина, А.Ю. Ременик, Л.И. Зотова // //Кардиология.-2012.- № 2.-С. 59-64
143. Шляхто Е.В. Европейское руководство по неотложной кардиологии /Е.В. Шляхто//ГЭОТАР-медиа-2017, 960 с.
144. Шляхто Е.В. Кардиология. Новости. Мнения. Обучение. /Е.В. Шляхто//Журнал для непрерывного медицинского образования врачей.-2017.- № 3.- 88 с.
145. Эрлих А.Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре /А.Д.

- Эрлих, С.Т. Мацкеплишвили, Н.А. Грацианский // Кардиология.- 2013.- №12.- С. 4-13.
146. Явелова И.С. Острый коронарный синдром /ГЭОТАР-медиа// -2017, с 384.
147. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста /Э.П. Яковенко и др// Сердце. 2013.- Т12.- № 3.- С. 145–150.
148. Якушин С.С. Инфаркт миокарда /С.С. Якушин, Н.Н. Никулина //М: Библиотека врача-специалиста, ГЭОТАР-медиа.- 2018, 240 с.
149. Addala S. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score)/ Addala S., Grines C.L.//. Am J Cardiol, 2014.- №93.- P. 629–632.
150. Agnelli G. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism/ Agnelli G., Buller H.R., Cohen A.//. N Engl J Med, 2013.- №369(9).- P.799–808.
151. Andriashkin A.V. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC)/ Andriashkin A.V., Andriashkin V.V., Arutiunov G.P. et al. // Phlebology.- 2015.- №4(9;2.- P1–46.
152. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks / K. Grundmann, K. Jaschonek, B. Kleine [et al.] // J. Neurol.-2003. -Vol. 250. -P. 6366.
153. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance/ A. D. Michelson, M. Cattaneo, J. W. Eikelboom [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis.- 2005.- Vol. 3, N 6.- P. 1309-1311.
154. Ben-Dor I. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy / Ben-Dor I., Kleiman N., Lev E. // Am. J. Cardiol. -2009. -Vol. 104, № 2. -P. 227-233.
155. Bershtein L.L. Pulmonary embolism: clinical manifestations and diagnosis in the light of the recommendations of the European Society of Cardiology/ Bershtein L.L.// Kardiologija.- 2015.-№55(4).- P. 42–48.
156. Bonaca M. Antithrombotics in acute coronary syndromes / Bonaca M., Steg P., Feldman L. et al. // JACC. -2009. -Vol. 54, № 11. -P. 969-984.

157. Bonello L. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis / Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S. et al. // *Am. J. Cardiol.* -2009. -Vol. 103, № 1. -P. 5-10.
158. Büller H.R. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism/ Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W.// *N Engl J Med*, 2012.- №366(14).- P.1287–1297.
159. Cheng A.S., Selvanayagam J.B., Jerosch-Herold M. et al. Percutaneous treatment of chronic total coronary occlusions improves regional hyperemic myocardial blood flow and contractility: insights from quantitative cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Interv*2008;1:44—53.
160. Coleman C.I. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence/ Coleman C.I., Roberts M.S.// *Curr Med Res Opin*, 2012.- №28(5).- P.669–680.
161. Cygankova O.V. Coronary heart disease in women: pathogenetic and pathological features of formation and clinical course/ Cygankova O.V., Platonov D.Ju., Bondareva Z.G.// *Problemy zhenskogo zdorov'ja*, 2013.- №4.- P.50–56.
162. Damman P., Beijk M.A., Kuijt W.J., Verouden N.J. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:29—36.
163. Dhillon O.S., Khan S.Q., Narayan H.K. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome. *Clin Science* 2010;118:249—257.
164. Dynamics of prehospital pharmacotherapy in patients with acute coronary syndrome in 2005–2014 according to the LIS register / Marceovich S.Ju.//*Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.*-2014.- №10(6) C. 631–633.
165. Ehrlich A.D. Register record. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals with and without the possibility of the invasive coronary procedures/ Ehrlich A.D., Gracianskij N.A. // *Kardiologija*, 2010.- №7.- P. 8–14.
166. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology/ C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigent [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 166-181.



167. Faggian G., Rigitelli G., Santini F. et al. Left main coronary stenosis as a late complication of percutaneous angioplasty: an old problem, but still a problem. *J Geriatric Cardiol* 2009;6:26—30.
168. Fang H., Fang C., Hussein H. et al. Can a Penetration Catheter (Tornus) Substitute Traditional Rotational Atherectomy for Recanalizing Chronic Total Occlusions? *Int Heart J* 2010;51:147—152.
169. Fang H., Lee C., Fang C. et al. Application of Penetration Device (Tornus) for Percutaneous Coronary Intervention in Balloon Uncrossable Chronic Total Occlusion —Procedure Outcomes, Complications, and Predictors of Device Success. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; published online: 16 mar 2011.
170. Farooq V. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score/ Farooq V., Serruys P.W., Bourantas C.V// *Circulation*, 2013.- №128(2).- P.141–51.
171. Feher G. The genetics of antiplatelet drug resistance / Feher G., Feher A., Pusch G. et al. // *Clin. Genet.* -2009. -Vol. 75, № 1. -P. 1-18.
172. Généreux S.P. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention The Residual SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery)/ Généreux S.P., Palmerini T., Caixeta A.// *J Am Coll Cardiol*, 2012.- №59.- P.2165–2174.
173. Gilyarevsky S.R. The ratio of pharmacological and clinical effects of oral anticoagulant as a criterion for selecting the best drug for long-term prevention of thromboembolic complications/ Gilyarevsky S.R.// *Cardiologia*, 2014.- №12.- P.63-71
174. Giugliano R.P. For the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation / Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E.// *N Engl J Med*, 2013.F №369.- P.2093–2104.
175. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:2369 - 2429.
176. Gurbel P. Antiplatelet resistance—fact or myth? / Gurbel P., Tantry U. // *Am. Heart Hosp. J.* -2009. -Vol. 7,№1. -P. 50-57.

177. Gurbel P. Selecting optimal antiplatelet therapy based on platelet function monitoring in patients with coronary artery disease / Gurbel P., Tantry U. // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* -2009. -Vol. 11, № 1. -P. 22-32.
178. Hamm C.W. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)/ Hamm C.W., Bassand J., Agewall S// *Eur Heart J.* - 2011. - №32(23).- P.2999–3054.
179. Jin C. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation / Jin C., Lu L., Zhu Z. et al. // *Coron. Artery Dis.* -2010. —Vol. 21, №5.-P. 273-277:
180. Kearon C. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines/ Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J.// *Chest.* - 2012. - №141.- P. 419S–494S.
181. Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / Kearon C., Akl E.A., Ornelas J.// *Chest.* - 2016. - №149(2)P.-315–352.
182. Kojuri J. Dose-related effect of aspirin on laboratory-defined platelet aggregation and clinical outcome after coronary stenting / Kojuri J., Mahmood Y., Sabegh B. et al. // *Cardiovasc. Ther.* -2010. -Vol. 28, № 3. -P. 147-152.
183. Kucher N. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER)/ Kucher N., Aujesky D., Beer J.H.// *Thromb Haemost.* 2016. - №116(3).- P.472–479.
184. Lev E. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance / Lev E., Patel R., Maresh K. et al. // *JACC.* - 2006. -Vol. 47, № 1. -P. 27-33.
185. Li J. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis / Li J., Ren Y., Chen K. et al. // *Tex. Heart Inst. J.* -2010. -Vol. 37, № 1. -P. 4957.
186. Li J. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions / Li J., Qin X., Yang X. et al. // *Clin. Chim. Acta.* -2008. -Vol. 396, № 1-2. -P. 38-42.'

187. Libby P. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice / Libby P., Okamoto Y., Rocha V., Folco E. // *Circ J.* -2010. -Vol. 74, № 2. -P. 213-220.
188. Maree A. Aspirin and coronary artery disease / Maree A., Fitzgerald D. // *Thromb. Haemost.* -2004. -Vol. 92, № 6. -P. 1175-1181.
189. Maree A. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease / Maree A., Curtin R., Dooley M. et al. // *JACC.* -2005. -Vol. 46, № 7. -P. 1258-1263.
190. Martin C. Aspirin resistance: an evaluation of current evidence and measurement methods / Martin C., Talbert R. // *Pharmacotherapy.* -2005. -Vol. 25, № 7. -P. 942-953.
191. Mason P. Aspirin resistance: current concepts / Mason P., Freedman J., Jacobs A. // *Rev. Cardiovasc. Med.* -2004. -Vol. 5, № 3. -P. 156-163.
192. Matetzky S. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction / Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. // *Circulation.* -2004. -Vol. 109, №25.-P. 3171-3175.
193. Melina G. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score to Quantify Untreated Coronary Artery Disease After Coronary Artery Bypass Grafting / Melina G., Angeloni E., Refice S// *Circulation*, 2013.-№128.- P.A17110.
194. Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M., et al. The novel method of assessment of individual total cardiovascular risk for the population of Russia/ Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M// *Kardiologiya*, 2008.- №48(5).- P.87–91
195. Oshchepkova E.V. Comparative analysis of the Russian and foreign registries of acute coronary syndrome/ Oshchepkova E.V., Bojkov S.A., Dovgalevskij P.J// *Kardiologicheskij vestnik*, 2010.- №1.- P.82–86.
196. Paulinska P. Role of von Willebrand factor in vascular disease / Paulinska P, Spiel A, Jilma B. // *Hamostaseologie.* -2009. -Vol. 29, № 1. -P. 32-38.
197. Peace A., McCall M., Tedesco T. et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients // *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 2323–2325.
198. Pena A. Can we override clopidogrel resistance? / Pena A., Collet J., Hulot J. et al. // *Circulation.* -2009. -Vol. 119, № 21. -P. 2854-2857.

199. Povorotov V.M. Dynamic of acute coronary syndrome patient management in noninvasive primary vascular centers (according to RECORD and RECORD-2 registers)/ Povorotov V.M., Shevchenko I.I., Islamov R.R// *Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologi.*- 2011.- №7(5).- P. 596–600.
200. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement / I. Muller, F. Besta, C. Schulz [et al.] // *Thromb. Haemost.*-2003. -Vol. 89.- P. 783-787.
201. Prins M.H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies/ Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R// *Thromb J.*, 2013.- №11(1).- P.21.
202. Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel and Troponin Increment after Coronary intervention in Acute coronary Lesions (PRACTICAL) Trial / Yong G., Rankin J., Ferguson L. et al. // *Am. Heart J.* -2009. -Vol. 157, № 1.-P. 60.e1-60.e 9.
203. Righini M. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index(PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism/ Righini M., Roy P.M., Meyer G. // *J Thromb Haemost.*- 2011.- №9(10).- P. 2115–2117.
204. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis/ Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. // *Circulation*, 2014.- №129(7).- P.764–772.
205. Sibbing D., Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: fact or fiction? *Lancet* 2009;374:952—954.
206. Stone G.W. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226—235.
207. Sychev D.A. Justification multiplicity of «new» oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a view of the clinical pharmacologist/ Sychev D.A., Ryabova A.V., Savelieva M.I// *Clin pharmacol therapy*, 2014.- №23(1).- P.75–80.
208. Valenti R., Migliorini A., Signorini U. et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J* 2008;29:2336—2342.

209. Vrijens B. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence/ Vrijens B., Heidbuchel H.// *Europace*, 2015.- №17(4).- P.514–523.
210. Wang T. Aspirin and Clopidogrel resistance: an emerging clinical entity / Wang T., Bhatt D., Topol E. // *Eur. Heart J.* -2006. -Vol. 27, № 6. -P. 647654.
211. Windecker S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization/ Windecker S., Kolh Ph.// *Eur Heart J*, 2014.- №278.- P.25–27.
212. Yavelov I.S. Anticoagulant therapy in the prophylaxis and treatment of venous thromboembolic complications/ Yavelov I.S.// *Phlebology*, 2010.- №4.- P.4–14.
213. Yeh R.W. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction / Yeh R.W., Sidney S., Chandra M.//*N Engl. J Med.*- 2010.- №362