

Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Полонецкий О.Л., Русских И.И.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Miadzvedzeva A., Gelis L., Polonetsky O., Russkikh I.
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Результаты семилетнего наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий

Results of a Seven-Year Follow-Up of Patients with Unstable
Angina after Coronary Artery Stenting

Резюме

Введение. Увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств со стентированием у пациентов с острым коронарным синдромом приводит к необходимости решения проблем, связанных с тромбозом и рестенозом внутри стентов. Совершенствование сопутствующей фармакологической терапии и персонафицированный подход к медикаментозному лечению и профилактике кардиоваскулярных осложнений позволит существенно улучшить клиническое течение и исходы заболевания.

Цель. Оценить результаты семилетнего наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий при стандартном и персонафицированном подходе к антитромботической терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 370 пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и стентированием коронарных артерий. Контрольную группу (КГ) составили 165 пациентов с НС и стандартным подходом к медикаментозному сопровождению. Основную группу (ОГ) представили 205 пациентов с НС и персонафицированным подходом к медикаментозному сопровождению.

Результаты. В КГ достоверно чаще регистрировались повторные сердечно-сосудистые события по сравнению с пациентами из ОГ ($\chi^2=56,228$, $p=0,000$) за весь период наблюдения. Относительный риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений у пациентов КГ (без контроля функции тромбоцитов и оценки плазменного гемостаза) в 3,266 раза выше (95% ДИ 2,280–4,679); $p=0,000$, чем для пациентов ОГ, относительный риск повторного стентирования коронарных артерий в КГ в 2,927 раза выше (95% ДИ 2,163–3,961); $p=0,000$, повторной НС в 2,941 раза выше (95% ДИ 2,279–3,787); $p=0,000$, инфаркта миокарда – в 2,813 раза (95% ДИ 1,471–5,376); $p=0,001$, тромбоза стента – в 4,167 раза (95% ДИ 1,166–14,890); $p=0,001$, рестеноза – в 3,558 раза (95% ДИ 2,392–5,291); $p=0,000$, сердечно-сосудистой смертности в 5 раз выше (95% ДИ 1,435–17,083); $p=0,000$.

Заключение. Регулярный контроль и коррекция липидного спектра, определение функциональной активности тромбоцитов, оценка плазменного гемостаза у лиц с нестабильной стенокардией позволяет своевременно выявлять высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов и проводить своевременную коррекцию лечения, что может привести к снижению количества повторных кардиоваскулярных событий и повышению эффективности медикаментозной профилактики у лиц с нестабильной стенокардией.



Ключевые слова: нестабильная стенокардия, стентирование коронарных артерий, персонализированная антитромботическая терапия.

Abstract

Introduction. The increase of the frequency of percutaneous coronary interventions (PCI) with stenting in patients with acute coronary syndrome leads to the need to address the problems associated with thrombosis and restenosis within stents. Improvement of concomitant pharmacological therapy and personalized approach to drug treatment and prevention of cardiovascular complications will significantly improve the clinical course and outcomes of the disease.

Purpose. To evaluate the results of a seven-year follow-up of patients with unstable angina after stenting of coronary arteries (PCI) with the standard and personalized approach to antithrombotic therapy.

Materials and methods. The study included 370 patients with unstable angina pectoris (UA) and PCI. The control group (CG) consisted of 165 patients with UA and the standard approach to drug management. The main group (MG) consisted of 205 patients with UA and personalized approach to drug support.

Results. In the CG, repeated cardiovascular events were significantly more often recorded in comparison with patients from the MG ($\chi^2=56.228$, $p=0.000$) over the entire observation period. The risk ratio (RR) of development of all cardiovascular complications in the CG patients (without monitoring the platelet function and assessing plasma hemostasis) is 3.266 times higher (95% CI 2.280–4.679); $p=0.000$ than in the MG patients; the RR of re-stenting of coronary arteries in the CG is 2.927 times higher (95% CI 2.163–3.961); $p=0.000$; repeated UA – 2.941 times higher (95% CI 2.279–3.777); $p=0.000$; myocardial infarction – 2.813 times (95% CI 1.471–5.376); $p=0.001$; stent thrombosis – by 4.167 times (95% CI 1.166–14.890); $p=0.001$; restenosis – by 3.558 times (95% CI 2.392–5.291); $p=0.000$; cardiovascular mortality is 5 times higher (95% CI 1.435–17.083); $p=0.000$.

Conclusion. Determination of the functional activity of platelets, assessment of plasma hemostasis in persons with UA allows timely detection of high residual platelet reactivity while taking antiplatelet agents and timely correction of treatment, which can lead to decrease of the number of repeated cardiovascular events and increase of the effectiveness of drug prevention in persons with UA.

Keywords: unstable angina, stenting of coronary arteries, personalized antithrombotic therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие в мире достигнуты большие успехи в лечении пациентов с ОКС: с каждым годом увеличивается число чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и отмечается снижение госпитальной летальности при всех формах ОКС. Однако отдаленный прогноз у пациентов с ОКС остается неблагоприятным. По данным регистров GRACE, GRACE Expand, EuroHeart Survey II/III, смертность за 5 лет у пациентов, перенесших нестабильную стенокардию, в стационаре составляет 0,8–2,7%, через 6 месяцев 3,6%, через 5 лет 18% [1, 2]. По данным исследования PROSPECT, включившего 697 пациентов с ОКС и ЧКВ, риск сердечно-сосудистых событий после ОКС остается высоким у пациентов с успешной реваскуляризацией, причем наибольшее число событий зарегистрировано в первый год наблюдения [3].

Увеличение частоты чрескожных коронарных вмешательств со стентированием у пациентов с острым коронарным синдромом приводит к

необходимости решения проблем, связанных с тромбозом и рестенозом внутри стентов. Тромбоз внутри стента наблюдается примерно в 0,87–2,2% случаев и может развиваться на протяжении первых 24 часов после его установки (острый тромбоз стента), в течение 1-го месяца (подострый тромбоз) или с 1-го по 12-й месяц после вмешательства (поздний тромбоз стента). Первичными факторами, способствующими его возникновению, являются исходная окклюзия венечных артерий, длинный (более 25 мм) стентированный сегмент коронарной артерии, прекращение приема двойной антитромботической терапии после эндоваскулярного вмешательства, недостаточное подавление функциональной активности тромбоцитов антиагрегантами [5–7]. Проблема развития рестенозов после стентирования коронарных артерий также остается одной из важных при рассмотрении эффективности чрескожных коронарных вмешательств. Низкая частота рестеноза отмечается лишь у пациентов с минимальным количеством факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [7, 8]. По данным литературы, у пациентов с преимущественно дистальным типом поражения коронарного русла, кальцинозом, а также страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа, рестеноз встречается у 10–40% пациентов в различные сроки наблюдения [8, 9]. Благодаря появлению стентов с лекарственным покрытием и совершенствованию оптимальной медикаментозной терапии рестенозы стали встречаться реже [10–13]. Дальнейшее совершенствование сопутствующей фармакологической терапии и персонализированный подход к медикаментозному лечению и профилактике кардиоваскулярных осложнений позволит существенно улучшить клиническое течение и исходы заболевания.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты семилетнего наблюдения пациентов с нестабильной стенокардией после стентирования коронарных артерий при стандартном и персонализированном подходе к антитромботической терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2014–2020 гг. в исследование включено 370 пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и стентированием коронарных артерий. Контрольную группу (КГ) составили 165 пациентов с нестабильной стенокардией, стентированием коронарных артерий и стандартным подходом к медикаментозному сопровождению. Основную группу (ОГ) представили 205 пациентов с НС, стентированием коронарных артерий и персонализированным подходом к медикаментозному сопровождению.

Критерий включения в исследование – впервые возникшая, прогрессирующая или постинфарктная стенокардия длительностью не более 4 недель от начала обострения.

Диагностика НС проводилась на основе ведущих клинических признаков (частота и продолжительность ангинозной боли), показателей ЭКГ, снятых во время коронарного приступа, и оценки уровня тропонина I в динамике.

Критерии исключения:

- 1) ишемическая болезнь сердца с наличием сердечной недостаточности IIБ и выше (по Стражеско – Василенко);
- 2) поражение клапанов сердца, требующее хирургической коррекции;
- 3) острое нарушение мозгового кровообращения;
- 4) тромбоэмболия легочной артерии;
- 5) тромбоз нижних конечностей;
- 6) острые воспалительные заболевания различных органов и систем;
- 7) заболевания крови;
- 8) ревматологические заболевания.

В исследовании изучался риск возникновения следующих конечных точек:

- повторная нестабильная стенокардия (с повторной госпитализацией);
- острый инфаркт миокарда (ИМ);
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- летальные исходы (сердечно-сосудистая смертность).

Комбинированная конечная точка включила сердечно-сосудистую смерть, повторное вмешательство на целевом сосуде, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, сопутствующей патологии, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и др. В КГ достоверно больше было пациентов с сахарным диабетом, перенесенным инфарктом миокарда и ЧКВ в анамнезе ($p > 0,05$).

Таблица 1
Характеристика обследуемых пациентов

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Кол-во пациентов, n	165	205	
Средний возраст (кол-во лет)	59,04±10,34	57,64±9,25	0,25
Женский пол, n (%)	19 (11,5%)	27 (13,2%)	0,44
ИМТ, кг/м ²	30,76±3,63	30,75±8,03	0,98
Табакокурение, n (%)	84 (50,9%)	111 (54,1%)	0,57
Сахарный диабет, n (%)	56 (33,9%)	63 (30,7%)	0,33
Артериальная гипертензия, n (%)	148 (89,7%)	181 (88,3%)	0,68
ИМ в анамнезе, n (%)	69 (41,8%)	80 (39%)	0,23
ХБП, n (%)	34 (20,6%)	32 (15,6%)	0,20
ЧКВ в анамнезе, n (%)	52 (31,5%)	51 (24,8%)	0,27
КШ в анамнезе, n (%)	15 (9%)	13 (6,3%)	0,33
Отягощенная наследственность, n (%)	77 (46,6%)	88 (42,9%)	0,55
Фракция выброса ЛЖ, %	53,1±6,1	51,8±7,7	0,67
Дислипидемия, n (%)	186 (94,9%)	157 (92,4%)	0,81

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; ХБП – хроническая болезнь почек; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование.

Table 1
Characteristics of the examined patients

Indicator	CG	MG	p
Number of patients, n	165	205	
Average age (number of years)	59.04±10.34	57.64±9.25	0.25
Female, n (%)	19 (11.5%)	27 (13.2%)	0.44
BMI, kg/m ²	30.76±3.63	30.75±8.03	0.98
Smoking, n (%)	84 (50.9%)	111 (54.1%)	0.57
Diabetes mellitus, n (%)	56 (33.9%)	63 (30.7%)	0.33
Arterial hypertension, n (%)	148 (89.7%)	181 (88.3%)	0.68
IM in anamnesis, n (%)	69 (41.8%)	80 (39%)	0.23
CKD, n (%)	34 (20.6%)	32 (15.6%)	0.20
PCI in anamnesis, n (%)	52 (31.5%)	51 (24.8%)	0.27
CABG in anamnesis, n (%)	15 (9%)	13 (6.3%)	0.33
Coronary heart disease heredity, n (%)	77 (46.6%)	88 (42.9%)	0.55
Ejection fraction of the LV, %	53.1±6.1	51.8±7.7	0.67
Dyslipidemia, n (%)	186 (94.9%)	157 (92.4%)	0.81

Notes: BMI – body mass index; IM – myocardial infarction; CKD – chronic kidney disease; PCI – percutaneous coronary intervention; CABG – coronary artery bypass grafting.

Всем лицам, включенным в исследование, выполнялись клинико-инструментальные и лабораторные обследования, включавшие в себя сбор анамнестических данных, физикальные исследования, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), 6-минутный тест ходьбы, коронароангиографию (КАГ) по стандартной методике.

Лабораторные исследования включали в себя: общий анализ крови цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе с оценкой морфометрических показателей тромбоцитов (MPV, PDW, PCT). Выполнялся биохимический анализ крови с определением биомаркера повреждения миокарда (уровня TnI), биомаркеров атеротромбоза (высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), уровня миелопероксидазы (МПО)). Проводились оценка коагуляционно-плазменного гемостаза с выполнением теста генерации тромбина, определение уровня фибриногена, АЧТВ, МНО, фактора Виллебранда, антитромбина III (характеризует противосвертывающую систему) и Д-димеров (маркера внутрисосудистого свертывания и фибринолиза). Агрегатограмма (оценка тромбоцитарного гемостаза) выполнялась на анализаторе «Мультиплейт» с определением ASPI-теста (индуктор – арахидоновая кислота) и ADP-теста (индуктор – АДФ).

На стационарном этапе наблюдения исходные показатели тропонина, миелопероксидазы, CRP, BNP, общего анализа крови (количество тромбоцитов, объем тромбоцита), коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, МНО, фибриноген), данные импедансной агрегатограммы и теста генерации тромбина у пациентов КГ и ОГ достоверно не различались ($p>0,05$) (табл. 2).

У всех пациентов оценка данных коронароангиографии проводилась с применением шкалы SYNTAX, позволяющей количественно охарактеризовать с точки зрения анатомии тяжесть изменений коронарного русла. Стентирование выполнялось на 3,2±1,6 суток от поступления в стационар. Использовались стенты с лекарственным покрытием: стент Xience V (производитель – компания Abbott, США), покрыт

Таблица 2
Исходные лабораторные показатели в группах наблюдения

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Тропонин I, нг/мл	0,055±0,01	0,071±0,02	0,95
Миелопероксидаза, пикомоль/л	281,2±64,3	273,4±74,3	0,487
hsC-реактивный белок, г/л	5,1±1,9	4,9±2,2	0,37
BNP, пг/мл	310,6±62,1	294,6±42,9	0,06
AUC АДР-теста, U	43,6±16,1	42,5±9,6	0,07
PLT, ×10 ⁹ /л	210,5±30,8	225,4±14,2	0,08
MPV, fl	9,15±0,8	9,05±0,9=82	0,27
АЧТВ, сек.	30,7±2,5	29,4±1,7	0,45
МНО	1,06±0,3	1,0±0,4	0,66
ПТВ, сек.	12,2±2,3	11,9±2,2	0,76
АТ III, %	93,3±8,2	91,3±7,5	0,46
Д-димеры, нг/мл	244,5±21,1	240±22,5	0,30
Фактор Виллебранда, %	151,3±10,6	156,1±11,6	0,68
ETP, нМ*мин	1550,34±49	1589,3±51	0,78
Peak Height, нМ	278,5±20,2	269,7±19,2	0,77
Фибриноген, г/л	3,86±0,9	3,78±0,9	0,47

Table 2
Baseline laboratory parameters in the observation groups

Indicator	CG	MG	p
Troponin I, ng/ml	0.055±0.01	0.071±0.02	0.95
Myeloperoxidase, picomole/l	281.2±64.3	273.4±74.3	0.487
hsC-reactive protein, g/l	5.1±1.9	4.9±2.2	0.37
BNP, pg/ml	310.6±62.1	294.6±42.9	0.06
AUC ADR-test, U	43.6±16.1	42.5±9.6	0.07
PLT, ×10 ⁹ /L	210.5±30.8	225.4±14.2	0.08
MPV, fl	9.15±0.8	9.05±0.9=82	0.27
APTT, sec	30.7±2.5	29.4±1.7	0.45
INR	1.06±0.3	1.0±0.4	0.66
PTV, sec	12.2±2.3	11.9±2.2	0.76
AT III, %	93.3±8.2	91.3±7.5	0.46
D-dimers, ng/ml	244.5±21.1	240±22.5	0.30
Von Willebrand factor, %	151.3±10.6	156.1±11.6	0.68
ETP, nM * min	1550.34±49	1589.3±51	0.78
Peak Height, nM	278.5±20.2	269.7±19.2	0.77
Fibrinogen, g/l	3.86±0.9	3.78±0.9	0.47

эверолимусом, стент Biomatrix (производитель – компания Biosensors, Швейцария), покрыт лекарством Biolimus A9 и Ultimaster (Terumo) – си-ролимус-выделяющие стенты. Ангиографические характеристики пациентов представлены в табл. 3.

Согласно данным, представленным в табл. 3, сравниваемые группы сопоставимы по тяжести поражения коронарных артерий и другим ангиографическим характеристикам.

Пациенты КГ и ОГ были сопоставимы по сопутствующей терапии (статины, β-блокаторы, иАПФ, нитраты). Всем пациентам с НС при поступлении назначался антикоагулянт эноксапарин из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов подкожно. Средняя продолжительность

Таблица 3
Ангиографические характеристики групп пациентов

Показатель	КГ	ОГ	Достоверность
Среднее количество пораженных сосудов, n (%)	2,23±1,07	2,18±1,14	0,21
Среднее количество имплантированных стентов, n (%)	2,10±1,45	1,98±1,14	0,11
Средняя длина стентированного участка, мм	43,12±25,6	38,39±22,6	0,62
Средний диаметр имплантированных стентов, мм	3,12±0,5	3,21±0,44	0,23
Риск по GRACE, баллы	96,9±17,46	98,9±20	0,31
Тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX, баллы	31,2±3,4	28±3,4	0,42

Table 3
Angiographic characteristics of patient groups

Indicator	CG	MG	p
Average number of affected vessels, n (%)	2.23±1.07	2.18±1.14	0.21
Average number of implanted stents, n (%)	2.10±1.45	1.98±1.14	0.11
Average length of the stented area, mm	43.12±25.6	38.39±22.6	0.62
Average diameter of implanted stents, mm	3.12±0.5	3.21±0.44	0.23
GRACE, points	96.9±17.46	98.9±20	0.31
SYNTAX scale, points	31.2±3.4	28±3.4	0.42

антикоагулянтной терапии составляла 6,8±0,9 дня. Помимо лечения антикоагулянтами пациентам с нестабильной стенокардией назначалась двойная дезагрегантная терапия, включающая в себя клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг 1 раз в сутки. Коррекции антитромботической терапии в контрольной группе не проводилось. Продолжительность двойной антиагрегантной терапии в КГ составила 12 месяцев.

Пациентам ОГ на стационарном и амбулаторном этапах наблюдения проводилась персонализированная антитромботическая терапия с лабораторным контролем показателей гемостаза. В основной группе пациентам выполнялась агрегатограмма через 5 дней назначения двойной антитромбоцитарной терапии. При выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) пациентам был рекомендован прием оригинального клопидогрела в дозе 75 мг в сутки и «непокрытой» АСК в дозе 75 мг в сутки. При увеличении уровня Д-димеров продолжалось введение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе (эноксапарин 0,5 мг/кг 2 раза в сутки) до 10–12 дней. Если при контроле импедансной агрегатометрии при выписке не удавалось добиться снижения ВОРТ, на фоне модификации схем антитромботической терапии дополнительно назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день на 1 год. Около 11% пациентов при выписке назначался прасугрел 10 мг в сутки или тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в день в составе двойной антитромботической терапии. Продолжительность двойной антиагрегантной терапии в ОГ составила 24,6 месяца. Продленная двойная антиагрегантная терапия назначалась у пациентов с количеством баллов по шкале ДАРТ ≥2 балла. Антитромботическая терапия пациентов ОГ представлена в табл. 4.

Таблица 4

Антитромботическая терапия у пациентов ОГ

Лекарственное средство	До 12 месяцев	12–24 месяца	24–36 месяцев	36–48 месяцев	48–60 месяцев	60–72 месяца	72–80 месяцев
Клопидогрел, n (%)	94 (45,9)	94 (45,9)	40 (19,7)	10 (4,9)	9 (4,4)	7 (3,4)	6 (3)
Плавикс, n (%)	67 (32,7)	67 (32,7)	37 (18,2)	7 (3,4)	3 (1,5)	6 (2,9)	5 (2,5)
АСК 75 мг, n (%)	139 (67,8)	139 (67,8)	139 (67,8)	134 (65,3)	131 (64,5)	128 (62,4)	136 (67)
АСК 100 мг, n (%)	57 (27,8)	56 (27,3)	61 (30)	54 (26,3)	60 (29,5)	62 (30,5)	56 (27,6)
АСК 150 мг, n (%)	9 (4,4)	–	–	–	–	–	–
Прасугрел, n (%)	17 (8,3)	–	–	–	–	–	–
Тикагрелор, n (%)	27 (13,2)	26 (12,7)	20 (9,9)	–	–	–	–
Ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день, n (%)	24 (11,7)	10 (4,9)	16 (7,9)	11 (5,4)	18 (8,9)	21 (10,3)	19 (9,4)

Table 4

Antithrombotic therapy in patients with MG

Medicine	Up to 12 months	12–24 months	24–36 months	36–48 months	48–60 months	60–72 months	72–80 months
Clopidogrel, n (%)	94 (45.9)	94 (45.9)	40 (19.7)	10 (4.9)	9 (4.4)	7 (3.4)	6 (3)
Plavix, n (%)	67 (32.7)	67 (32.7)	37 (18.2)	7 (3.4)	3 (1.5)	6 (2.9)	5 (2.5)
ASA 75 mg, n (%)	139 (67.8)	139 (67.8)	139 (67.8)	134 (65.3)	131 (64.5)	128 (62.4)	136 (67)
ASA 100 mg, n (%)	57 (27.8)	56 (27.3)	61 (30)	54 (26.3)	60 (29.5)	62 (30.5)	56 (27.6)
ASA 150 mg, n (%)	9 (4.4)	–	–	–	–	–	–
Prasugrel, n (%)	17 (8.3)	–	–	–	–	–	–
Ticagrelor, n (%)	27 (13.2)	26 (12.7)	20 (9.9)	–	–	–	–
Rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day, n (%)	24 (11.7)	10 (4.9)	16 (7.9)	11 (5.4)	18 (8.9)	21 (10.3)	19 (9.4)

Срок наблюдения составил 7,9±1,6 года.

Статистический анализ. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения (тест Колмогорова – Смирнова) в расчетах использованы параметрические или непараметрические методы. Для выявления силы и направления связей между исследуемыми переменными использовался корреляционный анализ с расчетом параметрического коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Достоверность различий по развитию комбинированной конечной точки в группах наблюдения устанавливалась методом Каплана – Мейера. Рассчитывалось отношение рисков – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора по таблицам сопряженности. Анализ результатов исследования проводили на основе биостатистических методов программы MS EXCEL XP, SPSS Statistica 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При эндоваскулярной стратегии лечения за 7 лет наблюдения повторная нестабильная стенокардия развилась у 91 (55,2%) пациента КГ и у 50 (24,4%) лиц ОГ ($p=0,000$), повторное стентирование коронарных артерий выполнено у 86 (52,1%) пациентов КГ и у 40 (19,5%) лиц ОГ ($p=0,000$), инфаркт миокарда у 21 (12,7) пациента КГ и 12 (5,9%) лиц ОГ

Таблица 5
Клинические исходы у пациентов КГ и ОГ за период наблюдения (7 лет)

Осложнения	КГ (n=165)	ОГ (n=205)	Хи-квадрат	Достоверность
Повторная НС, n (%)	91 (55,2%)	50 (24,4%)	85,452	0,000
ИМ, n (%)	21 (12,7%)	12 (5,9%)	10,851	0,001
Повторное стентирование, n (%)	86 (52,1%)	40 (19,5%)	50,96	0,000
ОНМК, ТИА, n (%)	7 (4,2%)	–	8,876	0,003
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	12 (7,3%)	3 (1,5%)	20,52	0,000
Кровотечения, n (%)	18 (10,9%)	26 (12,7%)	3,6	>0,05

Table 5
Clinical outcomes in the CG and MG patients over the observation period (7 years)

Complications	CG (n=165)	MG (n=205)	Chi-square	p
Repeated UA, n (%)	91 (55.2%)	50 (24.4%)	85.452	0.000
IM, n (%)	21 (12.7%)	12 (5.9%)	10.851	0.001
Re-stenting, n (%)	86 (52.1%)	40 (19.5%)	50.96	0.000
Stroke, n (%)	7 (4.2%)	–	8.876	0.003
Cardiovascular mortality, n (%)	12 (7.3%)	3 (1.5%)	20.52	0.000
Bleeding, n (%)	18 (10.9%)	26 (12.7%)	3.6	>0.05

Notes: UA – unstable angina; IM – myocardial infarction.

($p=0,001$), ОНМК развилось в 7 (4,2%) случаях в КГ, в ОГ ОНМК за период наблюдения не было ($p=0,003$). Сердечно-сосудистая смертность составила в КГ 7,3%, в ОГ 1,5% ($p=0,000$) (табл. 5).

За весь период наблюдения больших кровотечений в группах наблюдения не было. Малые кровотечения (носовые, десневые и др.) зарегистрированы в 12,7% в ОГ и 10,9% в КГ ($p>0,05$).

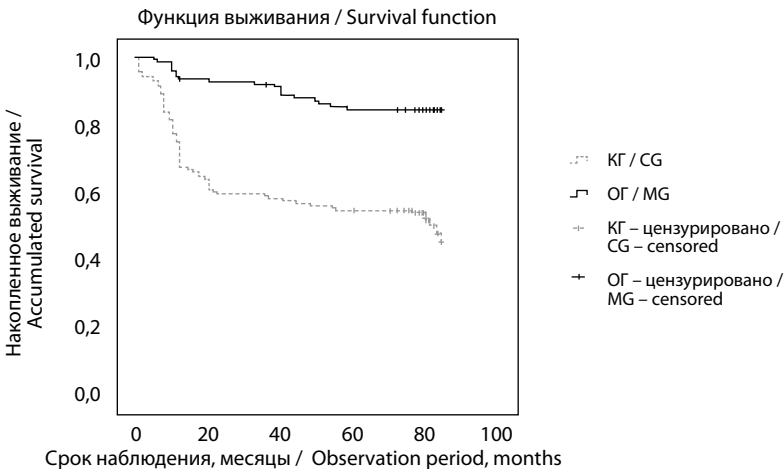


Рис. 1. Кривые выживаемости у пациентов КГ (традиционный подход к антитромботической терапии) и ОГ (персонализированный подход к антитромботической терапии). Оценка по методу Каплана – Майера

Fig. 1. Survival curves in patients of the CG (traditional approach to antithrombotic therapy) and MG (personalized approach to antithrombotic therapy). Estimation by the Kaplan – Meier method

Таблица 6
Данные ангиографии у пациентов КГ и ОГ за период наблюдения (7 лет)

Осложнения	КГ (n=165)	ОГ (n=205)	Хи-квадрат	Достоверность
Тромбоз, n (%)	10 (6,0%)	3 (1,5%)	5,757	0,016
Рестеноз, n (%)	73 (44,2%)	25 (12,2%)	48,53	0,000
Новые АСБ, n (%)	102 (62,4%)	50 (24,4%)	53,393	0,000

Примечание: АСБ – атеросклеротические бляшки.

Table 6
Angiographic data in patients of the CG and MG for the follow-up period (7 years)

Complications	CG (n=165)	MG (n=205)	Chi-square	p
Thrombosis, n (%)	10 (6.0%)	3 (1.5%)	5.757	0.016
Restenosis, n (%)	73 (44.2%)	25 (12.2%)	48.53	0.000
New plaques, n (%)	102 (62.4%)	50 (24.4%)	53.393	0.000

Анализ развития отдаленных сердечно-сосудистых событий по комбинированной конечной точке представлен на рис. 1. В КГ достоверно чаще регистрировались повторные сердечно-сосудистые события по сравнению с пациентами из ОГ ($\chi^2=56,228$, $p=0,000$), при этом основной вклад внесли случаи повторной нестабильной стенокардии и повторной реваскуляризации.

Результаты ангиографии за период наблюдения представлены в табл. 6.

Тромбоз зоны стентирования развивался у 10 (6%) лиц КГ и 3 (1,5%) пациентов ОГ ($p=0,016$), причем большинство событий развилось в первый месяц после стентирования – 3,6% в КГ и 1,5% в ОГ. Тромбоз стента был подтвержден методом коронароангиографии и наблюдался у пациентов КГ с выявленной высокой остаточной реактивностью тромбозитов. У 2,4% лиц КГ развились поздние тромбозы на фоне приема дженерического клопидогрела. В ОГ тромбоз стента развился в первые часы после стентирования у пациентов, поданных в рентгеноперационную по экстренным показаниям из приемного покоя. Поздних тромбозов стента в ОГ зарегистрировано не было, что, возможно, связано с выполнением своевременной коррекции антитромботической терапии. Все тромбозы коронарных артерий привели к развитию инфаркта миокарда в обеих группах наблюдения. Рестеноз зоны стентирования развивался в 73 (44,2 %) случаях в КГ и у 25 (12,2%) пациентов ОГ ($p=0,001$). Рестенозы послужили причиной инфаркта в 7 (4,2%) случаях КГ и в 6 (2,9%) случаях ОГ. Необходимо отметить, что у ~46% пациентов с рестенозами отмечено недостаточное подавление функциональной активности тромбоцитов, что требует дальнейших разработок и морфологического подтверждения возможной взаимосвязи ВОРТ и развития рестеноза. Пациенты с развитием рестенозов в коронарных артериях также характеризовались длительной (более полугода) активацией внутрисосудистого свертывания крови и воспаления на фоне наличия нестабильной атеросклеротической бляшки, заживление которой происходит существенно позже по сравнению с клинической картиной стабилизации болезни. Косвенным подтверждением этого является высокий уровень лабораторных маркеров воспаления и тромбинемии (вЧСРБ,

миелопероксидазы, Д-димеров, фактора Виллебранда и др.), причем не только в исходном состоянии, но и при повторных определениях в сроки 3 и 6 месяцев после стентирования.

На стационарном этапе из 165 пациентов КГ исходно выявлено снижение чувствительности к клопидогрелу у 38 пациентов (23%), к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у 30 лиц (18,2%), при этом общая резистентность к антиагрегантной терапии (или ВОРТ) в КГ зарегистрирована у 68 пациентов (41,2%). Общая резистентность в ОГ в исходном состоянии выявлена у 83 (40,5%) пациентов, из них к клопидогрелу у 54 человек (26,3%), к АСК у 29 пациентов (14,1%). Двойная резистентность (к клопидогрелу и АСК) зарегистрирована у 27 (7,3%) пациентов. По результатам агрегатограммы, у пациентов КГ с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приема клопидогрела площадь под кривой AUC ADP-теста составила $75,6 \pm 7,2$ U через 5 дней лечения клопидогрелом, AUC ASPI-теста составила $61,6 \pm 6,8$ U. На протяжении одного года наблюдения оптимальных показателей достигнуто не было (менее 46 U для клопидогрела и 40 U для АСК). В ОГ у большинства пациентов достигнуто оптимальное подавление функциональной активности тромбоцитов: AUC ADP-теста составила $39,2 \pm 5,2$ U, AUC ASPI-теста составила $35,7 \pm 4,4$ U через 1 месяц лечения и сохранялась в диапазоне нормальных значений в течение всего периода наблюдения.

Необходимо отметить, что у всех пациентов (7,3%) с выявленной двойной резистентностью к клопидогрелу и АСК развились повторные сердечно-сосудистые осложнения. В данном случае обнаружена сильная корреляция между выявленной двойной резистентностью к клопидогрелу и АСК и повторными коронарными событиями ($r=0,74$; $p=0,0002$), при этом относительный риск составил $OR=8,2$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал (95% ДИ 6,7–34); $p=0,0001$. Наличие признаков лабораторной резистентности к клопидогрелу связано с достоверным увеличением риска развития тромбозов стента (ОШ 11,827; 95% ДИ 2,579–54,244; хи-квадрат 15,715, $p=0,000$), повторной нестабильной стенокардии (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,65–4,05; хи-квадрат 16,784, $p=0,000$), повторного стентирования коронарных артерий (ОШ 3,71; 95% ДИ 2,34–5,86; хи-квадрат 29,877, $p=0,000$), развития рестеноза зоны стентирования (ОШ 4; 95% ДИ 2,466–6,477; хи-квадрат 33,652, $p=0,000$) в сравнении с группой лиц без признаков резистентности к антиагрегантам (рис. 2).

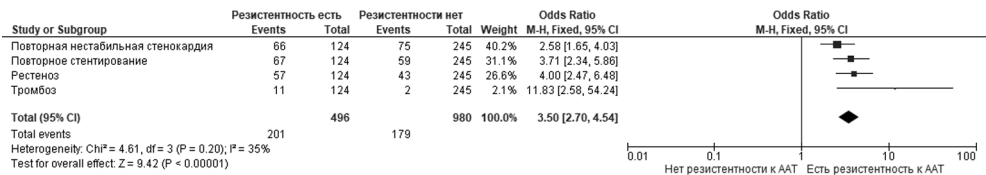


Рис. 2. Взаимосвязь высокой остаточной реактивности тромбоцитов с развитием повторных сердечно-сосудистых событий

Fig. 2. The relationship between high residual platelet reactivity and development of repeated cardiovascular events

Новые атеросклеротические бляшки за семилетний период наблюдения зарегистрированы у 102 (62,4 %) пациентов КГ и 50 (24,4%) лиц ОГ ($p=0,001$). У пациентов КГ преобладали новые АСБ с критическим стенозированием коронарных артерий – у 80 лиц (78,4%). Для пациентов ОГ характерно преобладание стенозов КА менее 75% в большинстве наблюдений – у 32 лиц (64%). Данный факт можно связать с регулярным контролем липидограммы у пациентов ОГ (5 раз в первый год наблюдения и 1 раз в 6 месяцев на протяжении всего периода наблюдения) с коррекцией терапии при необходимости и высокой приверженностью назначенной гиполипидемической терапии (92% в ОГ и 72% в КГ). Пациентам КГ регулярный контроль липидограммы проводился в первый год наблюдения (4 раза), через 1 год после НС контроль липидного спектра проводился 1 раз в год.

Развитие повторных сердечно-сосудистых событий в разные сроки наблюдения у пациентов КГ и ОГ представлено в табл. 7 и 8.

Таблица 7
Клинические исходы у лиц КГ в разные сроки наблюдения

Осложнение	До 12 месяцев	12–24 месяца	24–36 месяцев	36–48 месяцев	48–60 месяцев	60–72 месяца	72–80 месяцев
Повторная НС, n (%)	25 (15,2%)	16 (9,7%)	12 (7,3%)	11 (6,7%)	10 (6,7%)	8 (4,8%)	9 (5,5%)
ИМ, n (%)	10 (6%)	4 (2,4%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
ОНМК, n (%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)	–	1 (0,6%)	1 (0,6%)	–	–
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Всего осложнений, n (%)	41 (24,8%)	24 (14,5%)	15 (9%)	15 (9%)	14 (8,5%)	11 (6,6%)	11 (6,6%)

Table 7
Clinical outcomes in patients of the CG in different periods of observation

Complication	Up to 12 months	12–24 months	24–36 months	36–48 months	48–60 months	60–72 months	72–80 months
Repeated UA, n (%)	25 (15.2%)	16 (9.7%)	12 (7.3%)	11 (6.7%)	10 (6.7%)	8 (4.8%)	9 (5.5%)
IM, n (%)	10 (6%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Stroke, n (%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	–	1 (0.6%)	1 (0.6%)	–	–
Cardiovascular mortality, n (%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Total complications, n (%)	41 (24.8%)	24 (14.5%)	15 (9%)	15 (9%)	14 (8.5%)	11 (6.6%)	11 (6.6%)

Таблица 8
Клинические исходы у лиц ОГ в разные сроки наблюдения

Осложнение	До 12 месяцев	12–24 месяца	24–36 месяцев	36–48 месяцев	48–60 месяцев	60–72 месяца	72–80 месяцев
Повторная НС, n (%)	12 (5,9%)	7 (3,4%)	8 (3,9%)	5 (2,4%)	6 (2,9%)	7 (3,4%)	5 (2,4%)
ИМ, n (%)	3 (1,5%)	1 (0,5%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (1%)
ОНМК, n (%)	–	–	–	–	–	–	–
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	1 (0,5%)	–	–	1 (0,5%)	–	–	1 (0,5%)
Всего осложнений, n (%)	16 (7,8%)	8 (3,9%)	10 (4,9%)	8 (3,9%)	7 (3,4%)	8 (3,9%)	8 (3,9%)

Table 8
Clinical outcomes in patients of the MG in different periods of observation

Complication	Up to 12 months	12–24 months	24–36 months	36–48 months	48–60 months	60–72 months	72–80 months
Repeated UA, n (%)	12 (5.9%)	7 (3.4%)	8 (3.9%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	7 (3.4%)	5 (2.4%)
IM, n (%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1%)
Stroke, n (%)	–	–	–	–	–	–	–
Cardiovascular mortality, n (%)	1 (0.5%)	–	–	1 (0.5%)	–	–	1 (0.5%)
Total complications, n (%)	16 (7.8%)	8 (3.9%)	10 (4.9%)	8 (3.9%)	7 (3.4%)	8 (3.9%)	8 (3.9%)

В КГ причиной сердечно-сосудистой смерти в ранние сроки явилось развитие тромбоза стентов у двух пациентов с последующим инфарктом миокарда и повторной реваскуляризацией, прогрессированием сердечной недостаточности и необходимостью инотропной поддержки. Один пациент умер внезапно во сне от острой коронарной недостаточности и относился к группе лиц с ВОРТ, а по данным коронароангиографии (помимо стентированной ПМЖВ) характеризовался наличием субкритических атеросклеротических бляшек (30–60%) в коронарных артериях (ПКА, ОВ, ДВ). Сердечно-сосудистая смерть в КГ в большинстве случаев была обусловлена прогрессированием ХСН у пациентов с рецидивами инфаркта миокарда и повторной реваскуляризацией.

В ОГ причиной сердечно-сосудистой смерти явилось прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, хронической болезнью почек (стадия 3А и выше) и низкой фракцией выброса левого желудочка (менее 30%).

Таблица 9
Относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых событий в КГ

Осложнение	Относительный риск	95% доверительный интервал
Повторная НС	2,941	2,279–3,787
Инфаркт миокарда	2,813	1,471–5,378
Смертность	5,0	1,435–17,083
Тромбоз стента	4,167	1,166–14,89
Рестеноз	3,558	2,392–5,291
Повторное стентирование	2,927	2,163–3,961
Все осложнения	3,266	2,250–4,679

Table 9
Risk ratio of recurrent cardiovascular events in the CG

Complication	Risk ratio	95% confidence interval
Repeated UA, n (%)	2.941	2.279–3.787
IM	2.813	1.471–5.378
Cardiovascular mortality	5.0	1.435–17.083
Thrombosis	4.167	1.166–14.89
Restenosis	3.558	2.392–5.291
Re-stenting	2.927	2.163–3.961
Total complications	3.266	2.250–4.679

Представленные данные свидетельствуют о том, что большинство повторных сердечно-сосудистых событий развилось в первый год наблюдения, причем как у пациентов КГ, так и ОГ. Однако частота повторных событий на протяжении всего периода наблюдений достоверно чаще зарегистрирована у пациентов КГ.

Расчет относительного риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в обеих группах наблюдения представлен в табл. 9.

Относительный риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений у пациентов КГ (без контроля функции тромбоцитов и оценки плазменного гемостаза) в 3,266 раза выше (95% ДИ 2,250–4,679); $p=0,000$ (чувствительность 72,3%, специфичность 67,7%), чем для пациентов ОГ (с выявлением ВОРТ, оценкой активности плазменного гемостаза и последующей коррекцией антитромботической терапии, а также оптимальной коррекцией липидного спектра), относительный риск повторного стентирования коронарных артерий в КГ в 2,927 раза выше (95% ДИ 2,16–3,961); $p=0,000$ (чувствительность 70,1%, специфичность 70,7%), повторной НС в 2,941 раза выше (95% ДИ 2,279–3,787); $p=0,000$ (чувствительность 70,2%, специфичность 77,8%), инфаркта миокарда – в 2,813 раза (95% ДИ 1,471–5,376); $p=0,001$ (чувствительность 69,2%,



Рис. 3. Относительный риск развития повторных сердечно-сосудистых событий в группах традиционной (КГ) и персонифицированной антитромботической терапии (ОГ)

Fig. 3. Risk ratio of recurrent cardiovascular events in the groups of traditional (CG) and personalized antithrombotic therapy (MG)

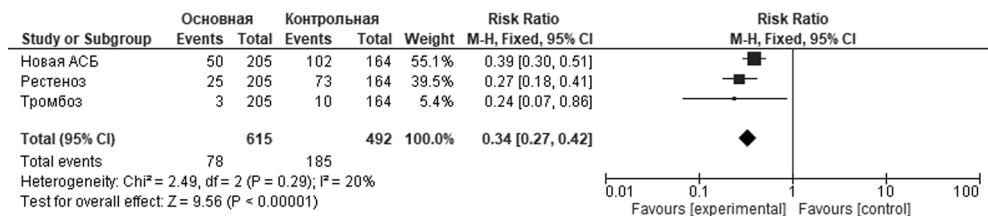


Рис. 4. Относительный риск развития изменений в коронарных артериях по данным коронароангиографии в группах традиционной (КГ) и персонифицированной антитромботической терапии (ОГ)

Fig. 4. Risk ratio of changes in coronary arteries according to coronary angiography in the groups of traditional (CG) and personalized antithrombotic therapy (MG)

специфичность 58,5%), тромбоза стента – в 4,167 раза (95% ДИ 1,166–14,890); $p=0,001$ (чувствительность 76,9%, специфичность 56,7%), рестеноза – в 3,558 раза (95% ДИ 2,392–5,291); $p=0,000$ (чувствительность 74%, специфичность 66,5%), сердечно-сосудистой смертности в 5 раз выше (95% ДИ 1,435–17,083); $p=0,000$ (чувствительность 80%, специфичность 57,1%). Пациенты с персонифицированным подходом к антитромботической терапии (ОГ) отличались достоверно меньшим риском повторных сердечно-сосудистых событий (рис. 3 и 4).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что, по данным регистра GRACE, смертность за 5 лет у пациентов, перенесших нестабильную стенокардию, составляет 18%, по нашим данным, смертность была ниже и за 7 лет наблюдения составила в КГ 7,3%, в ОГ 1,5%. При анализе таких твердых конечных точек, как сердечно-сосудистая смертность и инфаркт миокарда, пациенты ОГ отличались достоверно меньшим числом данных событий за семилетний период наблюдения (20% в КГ и 7,3% в ОГ). Пациенты ОГ также отличались от КГ достоверно меньшим общим количеством всех повторных кардиоваскулярных событий (смерть, ИМ, НС) за 7 лет наблюдения (31,7% в ОГ против 75% в КГ). Меньшее число повторных сердечно-сосудистых событий в первый год наблюдения обусловлено контролем агрегации тромбоцитов и своевременной заменой дженерического клопидогрела на оригинальный, назначением тикагрелора или прасугрела или тройной антитромботической терапией, включающей клопидогрел 75 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг и ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день. В первый год наблюдения повторные события развились в 24,8% в КГ и 7,8% пациентов ОГ ($p<0,05$). На протяжении второго и частично третьего года наблюдения меньшее число повторных событий в ОГ обусловлено продленной антиагрегантной терапией с оценкой функции тромбоцитов и коррекцией терапии. На следующих этапах наблюдения (4–7 лет от рандомизации) при недостаточном подавлении агрегации тромбоцитов аспирином части пациентов была избрана монотерапия клопидогрелом, а также проводилась комбинированная терапия АСК и ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в день пациентам высокого ишемического риска при увеличении уровня Д-димеров и/или повышении уровня эндогенного потенциала тромбина (тест генерации тромбина). Таким образом, уменьшение общего числа повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов ОГ обусловлено персонифицированным подходом к антитромботической терапии с контролем разных звеньев гемостаза, а также с регулярным контролем и коррекцией липидного спектра. Выполнение агрегатограммы у пациентов с нестабильной стенокардией на стационарном и амбулаторном этапах с выявлением ВОРТ и коррекцией антиагрегантной терапии в зависимости от полученных результатов, выполнение теста генерации тромбина, определение уровня Д-димеров, продленная антиагрегантная терапия (до 30 месяцев), регулярный контроль и коррекция липидного спектра приводит к уменьшению количества повторных коронарных событий в течение 7 лет наблюдения. Выполнение вышеописанных действий ведет к значительному уменьшению остаточного риска тромботических осложнений несмотря на то, что в настоящее время не существует



общепринятых лабораторных показателей для контроля за антитромботической терапией с целью снижения данного риска.

Преобладающее большинство повторных сердечно-сосудистых событий в КГ за 7 лет наблюдения развилось у пациентов с признаками лабораторной резистентности к антиагрегантной терапии, а также повышенным уровнем эндогенного потенциала тромбина и Д-димеров. Наличие признаков лабораторной резистентности к клопидогрелу увеличивает относительный риск развития тромбозов стента, повторной нестабильной стенокардии, повторного стентирования коронарных артерий, в сравнении с группой лиц без признаков резистентности к антиагрегантам.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая вышеизложенное, определение функциональной активности тромбоцитов, оценка плазменного гемостаза у лиц с нестабильной стенокардией позволяет своевременно выявлять высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов и проводить своевременную коррекцию лечения, что совместно с регулярным контролем и коррекцией липидного спектра может привести к снижению количества повторных кардиоваскулярных событий и повышению эффективности медикаментозной профилактики у лиц с нестабильной стенокардией и стентированием коронарных артерий.

Вклад авторов: Медведева Е.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста; Гелис Л.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Полонецкий О.Л. – выполнение коронароангиографии, стентирования; Русских И.И. – выполнение лабораторных исследований.

Authors' contribution: Miadzedzeva A. – the concept and design of the study, collection of material, processing, text writing; Gelis L. – research concept and design, editing; Polonetsky O. – performing coronary angiography, stenting; Russkikh I. – performance of laboratory tests.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Steg G., Goldberg R.J., Gore J.M., Eagle K.A., Flather M.D., Sadiq I., Kasper R., Rushton-Mellor S.K., Anderson F.A.; GRACE Investigators (2002) Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am. J. Cardiol.*, vol. 90, no 4, pp. 358–363. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02489-x
2. Fox K.A.A., Anderson F.A. Jr., Dabbous O.H., Steg P.G., López-Sendón J., Van de Werf F., Budaj A., Gurfinkel E.P., Goodman S.G., Brieger D.; GRACE investigators (2007) Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart*, vol. 93, no 2, pp. 177–182. doi: 10.1136/hrt.2005.084830
3. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., Mehran R., McPherson J., Farhat N., Marso S.P., Parise H., Templin B., White R., Zhang Z., Serruys P.W.; PROSPECT Investigators (2011) A prospective natural history study of coronary atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no 3, pp. 226–235. doi: 10.1056/NEJMoa1002358
4. Samko A., Merkulov E., Vlasov V., Filatov D. (2014) Restenoz: prichiny i mekhanizmy razvitiya pri razlichnyh vidah endovaskulyarnogo lecheniya [Restenosis: causes and mechanisms of development in different types of endovascular treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, no 1 (14), pp. 5–8.

5. Tereshchenko A., Mironov V., Merkulov E., Levickij I., Samko A. (2014) Pozdnie i ochen' pozdnie trombozy stentov s lekarstvennym pokrytiem [Late and very late thrombosis of drug-elution stents]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, no 1 (14), pp. 9–14.
6. Ganyukov V., Shilov A., Bohan N., Moiseenkov G., Barbarash L. (2011) Prichiny trombozov stentov koronarnykh arteriy [Causes of thrombosis of coronary artery stents]. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervencionnoy kardiologii*, no 27/28, pp. 29–34.
7. Berezovskaya G., Ganyukov V., Karpenko M. (2012) Restenoz i tromboz vnuti stenta: patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya i prognosticheskie markery [Restenosis and in-stent stenosis: pathogenetic mechanisms and prognostic markers]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, vol. 17, no 6, pp. 91–95.
8. Gerasimov A., Cherkavskaya O., Maslennikov M., Kochetov A. (2011) Kletochnye mekhanizmy, klinicheskie i morfologicheskie faktory riska razvitiya restenozov [Cellular mechanisms, clinical and morphological risk factors of restenosis]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*, no 4, pp. 58–65.
9. Mazaev V., Kornkov A., Ryazanova S. (2016) Klinicheskoe sostoyanie i faktory serdechno-sosudistogo riska kak otrazhenie neoateroskleroza v stentirovannykh koronarnykh arteriyah pri pozdnem razviti restenozov [Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neoatherosclerosis in stented coronary arteries in late development of restenosis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, vol. 15, no 5, pp. 64–69.
10. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Harmsze A.M., Hackeng C.M., ten Berg J.M. (2011) High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart*, vol. 97, no 12, pp. 983–990. doi: 10.1136/hrt.2010.220491
11. Aradi D., Komócsi A., Vorobcsuk A., Rideg O., Tokés-Füzesi M., Magyarlaki T., Horváth I.G., Serebruany V. (2010) Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.*, vol. 160, no 3, pp. 543–551. doi: 10.1016/j.ahj.2010.06.004
12. Gelis L., Medvedeva E., Markova I., Russkih I., Kolyadko M. (2015) Klinicheskie posledstviya rezistentnosti k antitrombocitarnym preparatam u lic, perenesshih nestabil'nyu stenokardiyu [The clinical consequences of resistance to antiplatelet therapy in patients undergoing unstable angina]. *Kardiologiya v Belarusi*, no 3 (40), pp. 78–88.
13. Sibbing D., Morath T., Braun S., Stegheer J., Mehilli J., Vogt W., Schömig A., Kastrati A., von Beckerath N. (2010) Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb. Haemost.*, vol. 103, no 1, pp. 151–159. doi: 10.1160/TH09-05-0284

Подана/Submitted: 22.03.2021

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: elena-samonina@yandex.by