



УДК: 612.111.7:57.083:616.132.2-089.819.5

**Аляви Бахром Анисханович**

доктор медицинских наук, директор ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

МЗ РУз., г. Ташкент, Узбекистан

<https://orcid.org/0000-0002-8567-7840>

**Абдуллаев Акбар Хатамович**

доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ГУ

«Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» МЗ РУз.

(директор – д.м.н. Аляви Б. А.), г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

<https://orcid.org/0000-0002-1766-4458>

**Узиков Жамол Камилевич**

PhD докторант ГУ «Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» МЗ РУз. (директор – д.м.н. Аляви Б. А.),

г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

**Далимова Дилбар Акбаровна**

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией биотехнологии

Центра передовых технологий Министерства инновационного развития РУз (директор – д.б.н., проф. Турдикулова Шахлоуткуровна)

г. Ташкент, Олмазорский р-н, Талабалар шаҳарчаси, За,

**Раимкулова Нарина Робертовна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Ташкентского

педиатрического медицинского института (ректор – д.м.н., проф.

Даминов Ботир Тургунпулатович) г. Ташкент, Юнус-Обадский район, Боги Шамол, 223

<https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

**Исхаков Шерзод Алишеревич**

младший научный сотрудник ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» МЗ РУз.

(директор – д.м.н. Аляви Б. А.), г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

**Азизов Шухрат Исмаилович**

младший научный сотрудник ГУ «Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

МЗ РУз. (директор – д.м.н. Аляви Б. А.), г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

<https://orcid.org/0000-0001-7701-9031>

**Каримова Дилдора Камилевна**

младший научный сотрудник ГУ «Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

МЗ РУз. (директор – д.м.н. Аляви Б. А.), г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

**Тошев Бехзод Ботирович**

младший научный сотрудник ГУ «Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

МЗ РУз. (директор – д.м.н. Аляви Б. А.), г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

**Исламова Дилдора Нигматуллаевна**

младший научный сотрудник ГУ «Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»

МЗ РУз. (директор – д.м.н. Аляви Б. А.), г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Осиев 4.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

**For citation:** Alyavi B.A., Abdullaev A.H., Uzokov J.K., Dalimova D.A., Raimkulova N.R., Iskhakov S.A., Azizov S.I., Karimova D.K., Toshev B.B., Islamova D.N. - Modern approaches to treatment of patients after percutaneous coronary surgeries. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.59-66



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-1-8>

## АННОТАЦИЯ

В статье рассмотрены современные вопросы лечения после чрескожного коронарного вмешательства при ишемической болезни сердца и ведения этих больных с позиций современных требований и клинических рекомендаций. Проведена оценка эффективности антиагрегантной и гиполипидемической терапии у пациентов стабильной ИБС, подвергшихся плановому DES-стентированию коронарных артерий. Под наблюдением были больные ИБС стабильной стенокардией (СС) напряжения III-IV функциональных классов (ФК) узбекской популяции (средний возраст 57,3±6,5 лет, длительность заболевания в среднем 5,4±1,2 года). По показаниям проводили плановую коронароангиографию с последующей имплантацией DES-стентов на ангиографической установке GE OPTIMA (США). Как показали результаты исследования, своевременное использование современных средств контроля агрегации тромбоцитов, липидного обмена при использовании базисных препаратов, к которым относятся аспирин, клопидогрел, статины, индивидуализированный подход с учетом фармакогенетических исследований к лечению больных ИБС, подвергшихся стентированию, повышает безопасность и эффективность лечения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антиагрегантная терапия.

**Alyavi Baxrom Anisxanovich**

tibbiyot fanlari doktori, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasi direktori, Toshkent, O'zbekiston  
<https://orcid.org/0000-0002-8567-7840>

**Abdullayev Akbar Xatamovich**

tibbiyot fanlari doktori. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasida bosh ilmiy xodim. (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4, <https://orcid.org/0000-0002-1766-4458>

**Uzokov Jamol Kamilovich**

PhD doktorant, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasi, (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

**Dalimova Dilbar Akbarovna**

biologiya fanlari nomzodi, O'zbekiston Respublikasi innovatsion rivojlanish Vazirligining ilg'or texnologiyalar Markazida biotexnologiya laboratoriyasi mudiri, direktor – b.f.d., professor Turdikulova Sh.U), Toshkent sh., Olmazor tumani, Talabalar shaharchasi 3a, [info@catscience.uz](mailto:info@catscience.uz)

**Raimkulova Narina Robertovna**

tibbiyot fanlari nomzodi, Toshkent Pediatriya Tibbiyot Institutining terapiya kafedrasida dotsenti ( rector – t.f.d., prof., Daminov Botir Turgunpulatovich), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Bog'1 Shamol 223, <https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

**Isxakov Sherzod Alisherovich**

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasida kichik ilmiy xodim, (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

**Azizov Shuhrat Ismatovich**

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasida kichik ilmiy xodim, (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9031>

**Karimova Dildora Kamilovna**

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasida kichik ilmiy xodim, (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4,

**Toshev Begzod Botirovich**

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasida kichik ilmiy xodim, (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4,

**Islomova Dildora Nigmatullayevna**

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining "Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat Muassasasida kichik ilmiy xodim, (direktor – t.f.d. Alyavi B.A), Toshkent sh., Yunusobod tumani, Osiyo k. 4,

**TERI ORQALI KORONAR ARALASHUVLARDAN SO'NG BEMORLARNI DAVOLASHGA ZAMONAVIY YONDASHUVLAR**

## ANNOTATSIIYA

Maqolada yurak ishemik kasalligida teri o'rqali koronar aralashuvdan keying masalalari va zamonaviy talab va klinik tavsiyalarga asoslanib shu bemorlarni olib borilishi haqida ma'lumotlar berilgan. Koronar arteriyalarning rejalashtirilgan DES-stentlashidan o'tgan barqaror yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda antiagregant va gipolipidemik terapiyasining samaradorligi baholandi. Kuzatuv ostida barqaror yurak ishemik kasalligi III-IV funktsional sinflari (FS) bilan og'rigan o'zbek populyatsiyasiga mansub bo'lgan (o'rtacha yoshi  $57,3 \pm 6,5$  yil, kasallikning davomiyligi o'rtacha  $5,4 \pm 1,2$  yil) bemorlar olingan. Ko'rsatmaga ko'ra, rejalashtirilgan koronar angiografiya, GE OPTIMA angiografik birligiga (AQSh) DES stentlari joylashtirildi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, stentizatsiya qilinadigan yurak ishemik kasalligi bilan og'rigan bemorlarni davolashda farmakogenetik tadqiqotlarni hisobga olgan holda aspirin, klopidogrel, statinlarni o'z ichiga olgan asosiy dorilarni qo'llashda trombotsitlar to'planishini, lipid metabolizmini boshqarishning zamonaviy vositalaridan o'z vaqtida foydalanish davolashning xavfsizligi va samaradorligini oshiradi.

**Kalit so'zi:** Yurak ishemik kasalligi, teri o'rqali koronar aralashuv, ikkitali antiagregant aralashuv.

**Alyavi Bakhrom Aniskhanovich**

Doctor of Medical Sciences, Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0000-0002-8567-7840>

**Abdullaev Akbar Khatamovich**

Doctor of Medical Sciences, chief researcher at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation,

Ministry of Health of Uzbekistan, (Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.), Tashkent, Yunusabad district, Osiyo street 4,

<https://orcid.org/0000-0002-1766-4458>

**Uzokov Djamol Kamilovich**

PhD doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Uzbekistan,

(Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.),

Tashkent, Yunusabad district, Osiyo street 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

**Dalimova Dilbar Akbarovna**

candidate of biological sciences, head of the department of biotechnology at the Center for Advanced Technologies, Ministry of innovative development of the Republic of Uzbekistan (director – doctor of biological sciences, professor Turdikulova Shakhlo Utkurovna), Tashkent, Olmazor district, Talabalar shaxarchasi 3a, [info@catscience.uz](mailto:info@catscience.uz)

**Raimkulova Narina Robertovna**

candidate of medical sciences, associate professor department of therapy at the Tashkent Pediatric medical Institute (rector – doctor of medical sciences, professor Daminov Botir Turgunpulatovich) Tashkent,

Yunusabad district, Bogi Shamol 223, <https://orcid.org/0000-0001-5789-9633>

**Iskhakov Sherzod Alisherovich**

junior researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Uzbekistan, (Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.), Tashkent, Yunusabad district, Osiyo street 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

**Azizov Shuhrat Ismatovich**

junior researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Uzbekistan,

(Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.), Tashkent,

Yunusabad district, Osiyo street 4, <https://orcid.org/0000-0001-7701-9031>

**Karimova Dildora Kamilovna**

junior researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Uzbekistan,

(Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.),

Tashkent, Yunusabad district, Osiyo street 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

**Toshev Begzod Botirovich**

junior researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry

of Health of Uzbekistan, (Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.),

Tashkent, Yunusabad district, Osiyo street 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

**Islamova Dildora Nigmatullaevna**

junior researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Ministry of Health of Uzbekistan,

(Director - Doctor of Medical Sciences Alyavi B. A.),

Tashkent, Yunusabad district, Osiyo street 4, [info@therapy.uz](mailto:info@therapy.uz)

## MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF PATIENTS AFTER EMERGENCY CORONARY INTERVENTIONS

## ABSTRACT

In the article modern questions of treatment after percutaneous coronary intervention at ischemic heart disease and conducting these patients from the point of view of modern requirements and clinical recommendations are considered. Efficiency of antiagregant and

hypolipidemic therapy in patients with stable CHD who underwent planned DES-stenting of coronary arteries is estimated. Patients with stable angina pectoris (SS) of III-IV functional classes (FC) of the Uzbek population (average age 57.3±6.5 years, duration of the disease on the average 5.4±1.2 years) were under observation. According to the indications, a planned coronarography was performed with subsequent implantation of DES-stents on GE OPTIMA angiography unit (USA). As the results of the study showed, the timely use of modern means to control platelet aggregation, lipid metabolism in the use of basic drugs, which include aspirin, clopidogrel, statins, individualized approach, taking into account pharmacogenetic studies to treat patients with CHD undergoing stenting, increases the safety and efficiency of treatment.

**Key words:** coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, double antiplatelet therapy.

**Актуальность.** Несмотря на современные достижения медицинской науки и практики в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся одной из важнейших проблем. Не теряют свою актуальность огромная социальная значимость ИБС и большие финансовые затраты на ее лечение. ИБС характеризуется наличием атеросклеротических бляшек в венечных артериях, сам процесс может быть, как обструктивный, так необструктивный. Важно, что процесс может быть изменен путем модификации образа жизни, фармакологической терапии и инвазивным вмешательством и направлен на достижение стабилизации или регресса заболевания. ИБС может иметь длительное стабильное течение, но в любой момент может стать нестабильным, как правило, из-за острого атеротромботического события, вызванного разрывом бляшки или ее эрозией. Заболевание является хроническим, чаще всего прогрессирующим даже в периоды отсутствия клинических проявлений.

ИБС имеет различные клинические проявления: острый коронарный синдром (ОКС) или хронические коронарные синдромы. Наиболее частыми вариантами ИБС могут быть стенокардия и/или одышка и подозрение на ИБС; недавно возникшая сердечная недостаточность или снижение функции левого желудочка и подозрение на ИБС; бессимптомная ИБС или со стабильными симптомами <1 года после ОКС или с недавней реваскуляризацией; бессимптомная ИБС и с симптомами >1 года после установки диагноза или реваскуляризации; подозрение на вазоспастическую или микроваскулярную стенокардию; бессимптомная ИБС выявленная во время скрининга. Эти варианты ИБС имеют различные риски сердечно-сосудистых событий (смерть или инфаркт миокарда), развитие ОКС может резко дестабилизировать течение болезни. Риск также увеличивается при неадекватном контроле факторов риска, неадекватной модификации образа жизни и/или медикаментозной терапии или неудачной реваскуляризации. И наоборот, риск может снизиться при соответствующей вторичной профилактике и успешной реваскуляризации. Развитию ИБС предшествуют различные факторы, при этом большое значение в патогенезе коронарной недостаточности имеют нарушения функции тромбоцитов и повышение свертываемости крови, что может ухудшать микроциркуляцию в капиллярах миокарда и приводить к тромбозу артерий, которому способствуют атеросклеротические изменения их стенок и замедление кровотока в местах сужения просвета артерий. Среди основных этиопатогенетических факторов ИБС коронарный атеросклеротический тромбоз рассматривается как главный фактор развития и прогрессирующего течения заболевания.

Основные позиции в лечении ИБС принадлежат чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Совершенствование техники эндоваскулярного лечения ИБС и расширение арсенала средств медикаментозной терапии способствуют повышению эффективности ЧКВ и расширению показаний к нему. Все шире применяются методы оценки функциональной значимости стеноза, методы внутрисосудистой визуализации. При стентировании рекомендовано применение только стентов с лекарственным покрытием. С помощью ЧКВ можно не только устранять приступы стенокардии, но и улучшать прогноз у многих

пациентов со стабильной ИБС. Несмотря на постоянное совершенствование стентов, техники и фармакологической поддержки ЧКВ, частота неблагоприятных исходов остается высокой даже при плановом выполнении процедур. Назначение антиагрегантов является одним из важных компонентов комплексной терапии ИБС. Это обусловлено важной ролью тромбоцитов в процессах формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Снижение агрегационной активности тромбоцитов препятствует образованию тромбоцитарных тромбов, что способствует более благоприятному течению ИБС и снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Согласно современным рекомендациям, для предупреждения тромбоза стентов показана двойная антиагрегантная терапия (ДАТТ), а именно сочетание аспирина с ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> и, при необходимости антикоагулянтами.

Успешное проведение ЧКВ не устраняет причину ИБС – атеросклероз, а лишь уменьшает влияние гемодинамически значимой атеросклеротической бляшки. Больным после ЧКВ необходимо назначение ДАТТ в адекватных дозах и продолжительности. Другой важной проблемой являются различные кровотечения, возникающие в период получения ДАТТ у 3-8,5% больных. Неблагоприятные исходы ЧКВ могут быть связаны с недостаточным подавлением функции тромбоцитов, несмотря на прием ДАТТ, включающей аспирин и один из блокаторов P2Y<sub>12</sub>- рецепторов тромбоцитов. Известно, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) к АДФ ассоциируется с увеличением риска осложнений после ЧКВ. Назначение ДАТТ определяет защиту от интракоронарного тромбообразования, как в ранний, так и в отдаленный период после ЧКВ.

**Цель исследования** - оценка эффективности антиагрегантной и гиполипидемической терапии у пациентов стабильной ИБС, подвергшихся плановому DES-стентированию коронарных артерий.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением были больные ИБС стабильной стенокардией (СС) напряжения III-IV функциональных классов (ФК) узбекской популяции (средний возраст 57,3±6,5 лет, длительность заболевания в среднем 5,4±1,2 года). По показаниям проводили плановую коронароангиографию с последующей имплантацией DES-стентов на ангиографической установке GE OPTIMA (США). Консервативное лечение включало ДАТТ (аспирин+клопидогрел), аторвастатин или розувастатин, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Пациенты ИБС СС напряжения III ФК вошли в I группу, а СС напряжения IV ФК – II группу. До лечения и в динамике изучали агрегацию тромбоцитов на агрегометре АЛАТ-2 БИОЛА (Россия), липидный спектр: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой (ХСЛПВП) и низкой плотности (ХСЛПНП), триглицериды (ТГ) на биохимическом анализаторе «Humalyser Primus» (Германия); показатели коагулограммы на коагулометре «Humaclod-Junior» (Германия); некоторые факторы воспаления (цитокины, С-реактивный белок), активность ферментов аланин- и аспаргатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), общий билирубин (ОБ), полиморфизм генов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*17 оптимизированными

параметрами real-time PCR полимеразно-цепной реакцией. Проводили ультразвуковое (УЗ) исследование печени.

**Результаты и их обсуждение.** Из общепринятых факторов риска наиболее часто встречались курение,

дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела и сахарный диабет 2 типа. Более высокий показатель индекса массы тела (ИМТ), АГ чаще определялись у пациентов ИБС со СС IV ФК (см. табл.1).

Таблица 1

Частота некоторых факторов риска у обследованных больных

Показатель	I группа (n=16), СС III ФК	II группа (n=24), СС IV ФК
Возраст, лет	56,1±6,4 лет	58,4±5,4 лет
Избыточная масса тела и ожирение	12(75%)	20(83,3%)
Курение	5(31,25%)	9(37,5%)
Артериальная гипертензия	9(56,25%)	18(75%)
Дислипидемия	14(87,5%)	22(91,7%)
Сахарный диабет 2 типа	4(25%)	8(33,3%)

Оценка показателей свертываемости крови выявила некоторое повышение уровня фибриногена и снижение уровня, активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с таковыми в норме, что свидетельствовало о повышении коагуляционной активности крови больных, особенно при более высоком ФК стенокардии.

Определяли степень и скорость спонтанной агрегации тромбоцитов (СПАТ) и стимулированной агрегации тромбоцитов в ответ на действие индукторов – аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 5 мкмоль/л (АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (АДФАТ)), адреналин 5 мкг/л (адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (ААТ)) по кривой среднего размера агрегатов.

Таблица 2

Показатели агрегации тромбоцитов в обследуемых группах

Показатель	I группа (n=16), СС III ФК	II группа (n=24), СС IV ФК
Максимальное значение по кривой среднего размера агрегатов		
СПАТ макс.знач.,отн. ед.	2,02±0,06	2,28±0,07
АДФАТ макс.знач.,отн. ед.	8,21±0,1	8,88±0,16
ААТ макс.знач., отн. ед.	6,94±0,08	7,47±0,20
Максимальный угол наклона кривой среднего размера агрегатов		
СПАТ макс.знач.,отн. ед.	0,24±0,02	0,36±0,05
АДФАТ макс.знач.,отн. ед.	5,32±0,17	5,94±0,20
ААТ макс.знач.,отн. ед.	2,82±0,11	3,15±0,12

При анализе степени агрегации тромбоцитов у больных ИБС СС IV ФК, обнаружены статистически значимые более высокие значения СПАТ и при воздействии индукторов, в сравнении с лицами СС III ФК групп. При сравнении значений степени агрегации тромбоцитов по максимальному значению кривой среднего размера агрегатов в группе больных СС IV ФК с группой СС III ФК были выявлены достоверные отличия степени агрегации тромбоцитов, как спонтанной, так и индуцированной агрегации тромбоцитов. Наиболее существенное возрастание агрегационной активности при СС IV ФК отмечалось в ответ на воздействие адреналина. При анализе скорости процесса агрегации тромбоцитов установлено ее достоверное повышение у больных обеих групп по сравнению с нормой. У больных с СС IV ФК выявлены более высокие статистически значимые отличия в скорости процесса агрегации тромбоцитов по сравнению с больными СС III ФК. Данные изменения у больных ИБС указывают на увеличение тромбогенного потенциала крови, которое наиболее выражено в группе больных с СС IV ФК.

Изменения показателей и степени агрегации тромбоцитов по максимальному значению кривой среднего размера агрегатов спонтанной агрегации, адреналин-индуцированной агрегации, АДФ-индуцированной агрегации; показателя скорости агрегации тромбоцитов по максимальному углу наклона кривой среднего размера агрегатов являются дополнительными факторами, увеличивающими риск осложнений у больных ИБС как до, так и после стентирования. Результаты агрегации тромбоцитов у больных ИБС позволяют сделать заключение о высоком риске тромботических осложнений, особенно в группе больных СС IV ФК и в необходимости медикаментозной коррекции.

Почти у всех пациентов исходно степень агрегации тромбоцитов была повышенной (в среднем на 20%). После нагрузочной дозы препаратов отмечен их антиагрегантный эффект с последующей тенденцией к нормализации параметров агрегации. Через 2 месяца лечения у 60% больных она нормализовалась, а у 12,5% сохранялись повышенные параметры агрегации.

Таблица 3

Показатели агрегации тромбоцитов больных в первые 3 дня лечения

Показатели	Исход	После приема нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг (за 6-12 часов до стентирования)	На 3-й день после Стентирования
ИБС стенокардия напряжения IV ФК (n=24)			
Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,75±0,2	1,7±0,2	1,6±0,2
Степень агрегации 5,0 мкМ АДФ в %	57±7,3	55,4±5,1	46±5,4
ИБС стенокардия напряжения IV ФК (n=24)			

Спонтанная агрегация, отн.ед.	1,9±0,3	1,8±0,2	1,7±0,2
Степень агрегации 5,0 мкМ АДФ в %	64±6,2	58±6,6	49±4,9

Через три месяца достигнуты благоприятные изменения показателей агрегации тромбоцитов (степень и скорость агрегации, показатель наличия дезагрегации). У больных, включенных в исследование и нуждавшимся в стентировании маркерами рестеноза в стенке при хронической коронарной недостаточности являются: повышение степени спонтанной агрегации тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов, гиперфибриногенемия, возраст, нерегулярный прием аспирина.

Наиболее уязвимым периодом после стентирования является 1-й месяц, в связи со специфичной динамикой тромбоцитарного ответа. Полностью стабилизация показателя агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ у пациентов со стабильной ИБС происходит позже, поэтому первый месяц является важным для профилактики осложнений. P2Y<sub>12</sub>-рецепторы играют важнейшую роль в активации тромбоцитов, включая агрегацию, высвобождение факторов коагуляции, экспрессию молекул адгезии, изменения мембраны тромбоцитов, преобразование их формы. Ингибирование P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов обеспечивает подавление перечисленных эффектов. Лечение высокой поддерживающей дозой клопидогрела не только усиливает антитромбоцитарный эффект, но и сопровождается рядом других эффектов, которые могут существенно улучшать клиническое состояние больных после ЧКВ.

Активация и последующая агрегация тромбоцитов играет ключевую роль в развитии ишемических событий после проведения ЧКВ. У пациентов стабильной ИБС увеличение ОРТ на фоне ДАТТ (агрегация тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ) может свидетельствовать об увеличении риска «больших коронарных событий» после ЧКВ.

Статины являются важным терапевтическим средством лечения атеросклероза и ИБС. Аторвастатин и розувастатин оказали благоприятное влияние на липидный спектр, а также проявили противовоспалительное действие, т.е. влияли на важные патогенетические звенья развития атеросклероза и ИБС. Это действие выражается в уменьшении синтеза факторов воспаления и положительном влиянии на уровень липидов сыворотки крови. В этом плане розувастатин оказался несколько сильнее. Плейотропные свойства изученных статинов отмечены уже в первый месяц лечения, что возможно, объясняет быстрое наступление клинического эффекта при применении этих препаратов на фоне стентирования и стандартного лечения: значительное улучшение состояния больных, уменьшение/исчезновение приступов стенокардии, резкое снижение количества потребляемых нитратов, повышение качества жизни. При совместном применении ДАТТ и статинов гиполипидемическая эффективность, а также антиагрегантное действие аспирина и клопидогрела сохранялись на достаточном уровне.

Полученные положительные результаты объясняются, прежде всего, стабилизацией процесса, восстановлением кровотока в коронарных артериях после стентирования, предотвращением ее повреждения и формирования тромбоза за счет гиполипидемических и плейотропных эффектов. Проводимая ДАТТ вместе со статинами оказывают противовоспалительный, антитромботический и нормализующий функциональное состояние эндотелия эффект. Статины восстанавливают нарушенную барьерную функцию эндотелия, подавляют оксидативный стресс, ведущий к модификации ЛПНП; подавляют асептическое воспаление артерий и выработку

металлопротеаз усиливают вазодилатирующие свойства артерий за счет уменьшения дисфункции эндотелия, приводя к снижению периферического сопротивления венечных артерий и усилению перфузии миокарда.

В динамике (через 3 и 6 месяцев) изучали активность ферментов (АЛТ и АСТ), содержание ОБ, проводили УЗ исследование печени. До процедуры стентирования у всех больных были выявлены изменения в липидном профиле, характерные для атерогенной дислипидемии. Применение статинов приводило к улучшению липидного профиля (нормализация ХС, ХСЛПНП, ХСЛПВП, ТГ).

Установлена взаимосвязь функции тромбоцитов с уровнями маркеров воспаления в первые сутки госпитализации. Выявлены взаимосвязи с высокими уровнями показателей воспаления (30%) (провоспалительных цитокинов) с высокой остаточной реактивности тромбоцитов (22,5%) и рестенозам и высоким риском ишемических событий.

Была обнаружена взаимосвязь ряда клинических симптомов с развитием аспиринорезистентности до процедуры стентирования - в первые 2 недели приема аспирина, что даёт возможность прогнозировать развитие аспиринорезистентности у пациентов с более тяжелым течением ИБС (частые приступы загрудинных болей, выраженная одышка, наличие большого количества сопутствующих заболеваний) без предварительного исследования агрегационной активности тромбоцитов *in vitro*. Назначение повышенных доз антиагрегантов или комбинированной антиагрегантной терапии без предварительного лабораторного определения агрегационной активности тромбоцитов таким пациентам, на наш взгляд, позволят снизить риск развития сердечно-сосудистых событий, связанных с атеротромботическими осложнениями. Шанс развития агрегационной аспиринорезистентности при суммарном наличии наиболее значимых факторов, таких, как боли в области сердца за грудиной, одышка при физической нагрузке и количестве приступов стенокардии за неделю до госпитализации > 2 раз, возрастает от шанса развития при отсутствии хотя бы одного фактора.

Терапия больных ИБС представляется сложной клинико-фармакологической задачей из-за существования лекарственных взаимодействий между основными классами препаратов, используемых у данной категории больных. В реальной клинике эти проблемы могут проявляться снижением эффективности препаратов и ростом побочных эффектов. Причины резистентности к аспирину и клопидогрелу гетерогенны и многокомпонентны. Это и клинические факторы (вес, возраст, снижение дозы или преждевременная отмена препарата, плохая всасываемость, влияние лекарственных средств, диабет и другие) и клеточные механизмы (ускоренное образование пула тромбоцитов, снижение метаболической активности, нарушение регуляции P2Y<sub>12</sub> или P2Y<sub>1</sub>, нарушение активации P2Y<sub>1</sub>, недостаточное подавление катехолиндуцированной активации тромбоцитов) и другие причины, а также особенности полиморфизма генов.

Клиническое значение полиморфизма генов как причины резистентности к антиагрегантной терапии в настоящее время остается недостаточно изученным. Существуют различные генетические варианты, но представляет интерес полиморфизм генов CYP2C19 и CYP2C17. У пациентов с нормальным генотипом (GG) и наличием осложнений отмечена тенденция к увеличению

значений агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ. У этих пациентов влияние значений степени агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ на возможное появление послеоперационных осложнений статистически незначимо. Однако при наличии мутации в гене CYP2C19\*2 (GA+AA) среднее значение агрегации тромбоцитов возрастает, при этом наибольшую роль CYP2C19 играет в метаболизме клопидогрела. Наличие полиморфизма CYP2C19\*2 приводит к снижению ферментативной активности. Другие виды генетического полиморфизма CYP2C19 (\*3–\*8), которые могут приводить к снижению ферментативной активности, встречаются реже (менее 1%), их клиническое значение менее значимо, носительство 2 аллелей CYP2C19\*2 ассоциировано с осложнениями. CYP2C19\*2 аллели могут являться независимым фактором, приводящим к снижению действия клопидогрела и увеличению на этом фоне числа неблагоприятных ишемических событий. У пациентов с гетерозиготным и гомозиготным носительством CYP2C19\*2 средние значения функций тромбоцитов, определяемые различными методами, были выше по сравнению с пациентами с нормальным генотипом CYP2C19\*2.

Но наличие генетического полиморфизма объясняет наличие высоких значений агрегации только у 5,2–12% из всех пациентов с высокой агрегацией на фоне ДАТТ. Повышение значений агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ на фоне полиморфизма гена CYP2C19\*2 увеличивало риск «больших коронарных событий». У пациентов с гетерозиготным и гомозиготным носительством CYP2C19\*2 повышение значений агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ увеличивало риск «больших коронарных событий».

По результатам генотипирования полиморфного локуса G681A идентифицированы 3 генотипа – GG, AG и AA. Наиболее распространенным генотипом является генотип GG, составивший. Генотип AA обнаружен у 10% пациентов. Пациентам с медленным типом метаболизма необходимо снижение дозы клопидогрела с целью уменьшения побочных реакций. При анализе распределения генотипов и аллелей было выявлено: аллель G –68%, аллель A – 32%, наблюдается преобладание аллеля G в 2,1 раз. Генотип GG выявлен у 47%, а мутантный генотип AA только у 10%, тогда как гетерозиготы обнаружены в 43% случаев. Наиболее распространенным аллелем с потерей функции является с.G681A. У носителей этого варианта, вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5-м экзоне гена CYP2C19, появляется нефункциональный белок, приводящий к медленному типу метаболизма.

По результатам генотипирования полиморфного локуса C806T выявлены 2 генотипа – CC и CT. Распространенность составила по 50%. У носителей гетерозиготного генотипа активность фермента повышена, соответственно для достижения лучшего клинического эффекта следует повысить дозу антиагрегантных средств.

Установлен полиморфизм гена цитохрома P450 (CYP2C19) с наличием 3 генотипов: гомозиготы «дикого типа», гетерозиготы, гомозиготы по мутантному аллелю. Частота встречаемости носителей мутантной аллели 20%, среди них достоверно чаще встречается избыточная масса тела. 12,5% пациентов сохранялся повышенный риск тромботических осложнений и рестеноза.

Различный ответ на ДАТТ связан с полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме P2Y12-ингибиторов. Носители однонуклеотидных полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\* и «медленного» AA генотипа CYP2C19\*2 ассоциированы с АДФ-агрегацией и высоким риском резистентности у клопидогрелу, как и пациенты с AT и TT

генотипом. Пациенты с AA генотипом гена тромбосан-синтегазы TBXAS1, полиморфизмами CYP2C19 \* 17 гена являются сильными ответчиками клопидогрелу.

Высокая ОРТ повышает вероятность ишемических событий и поэтому пациенты с ИБС перед и после стентирования нуждаются в лабораторном контроле эффективности антиагрегантной терапии и персонализации схем терапии, целесообразно определять агрегационные свойства тромбоцитов исходно и через 3, 6 месяцев после вмешательства.

Перед плановой реваскуляризацией рекомендован уровень ХС ЛПНП < 1,5 ммоль/л. Уровни ХСЛПНП < 1,5 ммоль/л и ОХС < 3,5 ммоль/л до ЧКВ связаны с наименьшей частотой развития сердечнососудистых осложнений. При распределении генотипов CYP2C19\*17 (rs 12248560) CC, CT и TT рекомендовано увеличить дозу антиагрегантной терапии. При распределении генотипов гена CYP2C19 (rs 4244285) GG, AG и AA рекомендовано снижение доз антиагрегантной терапии.

Наличие у пациента той или иной формы ИБС предполагает совместное участие различных специалистов в выработке наиболее адекватной стратегии ведения, наблюдения и лечения. В зависимости от клинических обстоятельств, сопровождение такого пациента может потребовать консультации кардиолога, специалистов в области эндovasкулярных вмешательств и кардиохирурга. Оценка ишемии миокарда по результатам функционального тестирования является критически важной для больных ИБС. Наиболее предпочтительным подходом является функциональное обследование пациента с целью верификации ишемии миокарда до проведения плановых инвазивных исследований. Данная тактика также может использоваться и в случае определения тактики у некоторых групп больных с ОКС.

Коррекция антитромбоцитарной терапии в периоперационный период должна основываться на сбалансированной оценке риска развития коронарных тромбозов и риска периоперационных осложнений. Оценка осуществляется хирургом, интервенционным кардиологом, лечащим врачом-кардиологом и пациентом. Назначение мощных ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов позволяет более эффективно снизить риск повторных сердечно-сосудистых событий, но, с другой стороны, сопровождается повышением риска геморрагических событий. Клопидогрел рекомендован по умолчанию как ингибитор P2Y12 у пациентов со стабильной ИБС, которым выполнено ЧКВ, пациентам у которых есть показания к оральной антикоагулянтной терапии и пациентам с ОКС, которым тикагрелор или прасутрел противопоказан. Решение о времени инициации терапии ингибитором P2Y12 зависит от конкретного лекарства и заболевания. У «плохих метаболизаторов» клопидогрела, надо использовать альтернативные дозы <150 мг/сут. Достижение и сохранение целевых уровней агрегации тромбоцитов существенно снижает риск негативных коронарных событий после ЧКВ. Выполнение генетического анализа обоснованно у пациентов с подтвержденной лабораторной резистентностью.

Следовательно, своевременное использование современных средств контроля агрегации тромбоцитов, липидного обмена при использовании базисных препаратов, к которым относятся аспирин, клопидогрел, статины, индивидуализированный подход с учетом фармакогенетических исследований к лечению больных ИБС, подвергшихся стентированию, повышает безопасность и эффективность лечения.

## Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Назаренко А.Г., Золотовская И.А. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход// 2019. «РМЖ» №8(1). С. 33-40.
2. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 г. Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии(EACTS) //Российский кардиологический журнал 2018. № 23 (8). С.112-163.
3. Кириченко А.А. Вторичная профилактика при стабильной стенокардии//Consilium Medicum. 2019. №21(10). С.27–33.
4. Лупанов В.П. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда //Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 1. С. 15-21.
5. Оганезова Л. Г. Ацетилсалициловая кислота от А до Я: азбука применения в кардиологии // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 104–109.
6. Прогнозирование тромбоза коронарного стента в раннем послеоперационном периоде / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев и др. // Вестник современной клинической медицины. 2018. Т. 11. Вып. 2. С.24-28.
7. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома 2019//Российский кардиологический журнал. 2020. №. 25 (2). С. 37-57.
8. Рекомендации европейского общества кардиологов/европейского общества атеросклероза 2019 года по диагностике и лечению нарушений липидного обмена: коррекция липидного профиля для снижения сердечнососудистого риска (краткая версия)// Терапия. 2019. №8. С.14-51.
9. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018//Российский кардиологический журнал. 2019. №24(8). С.151–226.
10. Сумароков А. Б., Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Доценко Ю. В., Учитель И. А., Тимофеева Л. А. Продолжительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца после имплантации эндоваскулярного стента// Кардиология. 2018. №58(1). С.41–52.
11. Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Абугов С.А. Применение двойной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и чрескожном коронарном вмешательстве// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019.№15(2). С.277-281.
12. Эрлих А.Д. Обзор новых клинических руководств Европейского кардиологического общества 2017 г. по использованию двойной антитромбоцитарной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 8–11.
13. Angiolillo D., et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies// Circulation. 2017. № 136(20). P. 1955-1975.
14. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Focused Update of the Guidelines for the Use of Antiplatelet Therapy// CJC. 2018. Volume 34. Issue 3.P. 214–233.
15. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. (2018) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization// Eur. Heart J. (00, 1–96 doi:10.1093/eurheartj/ehy394).
16. Sibbing D., et al. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial// Eur Heart J. 2018. № 39(29). P. 2749-2758.
17. Sousa-Uva M., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization// Eur Heart J. 2019. №40(2). P.87-165.
18. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R., Colle, J., et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS// Eur Heart J. 2018. №39(03).P. 213-260.