

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Касымовой Асель Аленовны на тему:  
**«Предикторы ишемических и геморрагических событий у больных с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий после чрескожных коронарных вмешательств»**, представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102- «Медицина»

### **Актуальность работы:**

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения. Эндоваскулярные вмешательства открыли новый этап в кардиологии, значительно расширив возможности лечения ишемической болезни сердца (ИБС), с другой стороны, широкое распространение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) привело к формированию проблемы повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (НССО).

Среди пациентов с ИБС около 10% имеют фибрилляцию предсердий (ФП). Более 30% больных ФП имеют сопутствующую ишемическую болезнь сердца, а 20–25% пациентов с ФП нуждаются в проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Согласно литературным данным и рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC 2023), пациентам с ФП перенесшим ЧКВ, рекомендуется проведение двойной антитромботической терапии (ДАТ), включающей ОАК (в дозировке, одобренной для профилактики инсульта) в сочетании с антиагрегантом. Наиболее часто в качестве антиагреганта применяется клопидогрел, который был выбран более чем в 90% случаев в клинических исследованиях.

У пациентов с сочетанием острого коронарного синдрома (ОКС) и ФП терапия требует особого подхода. Необходимо балансировать между профилактикой инсульта и снижением риска тромбоза стента, при этом минимизируя вероятность кровотечений. Чтобы снизить риск кровотечения при сохранении желаемого антитромботического эффекта, выбор следует делать для каждого пациента в соответствии с балансом между кровотечением и тромботическим риском.

Вариабельность ответа на блокаторы P2Y12-рецепторов остается одной из ключевых проблем. Около 20–40% пациентов демонстрируют сниженный ответ на терапию к блокаторам P2Y12-рецепторов, а риск кровотечений достигает 11%. Одним из значимых факторов вариабельности считается генетическая предрасположенность, в частности наличие полиморфизмов гена CYP2C19, который регулирует метаболизм клопидогрела. Актуальными задачами антитромботической терапии у пациентов с ФП после ЧКВ является безопасность и эффективность терапии.

Таким образом, подбор более безопасных и эффективных режимов является предметом исследования и обсуждения, данная тема является актуальной.

Работа выполнена в рамках грантового финансирования научных стартап-проектов научно-педагогических кадров НАО «Медицинский университет Семей» на 2022–2025 гг. №379 от 12.09.2022 по теме «Совершенствование антитромботической терапии у больных с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства с коморбидными состояниями». Кроме того, диссертационное исследование осуществлялось при финансовой поддержке Комитета науки МОН РК в рамках грантового финансирования исследований молодых ученых по проекту «Жас ғалым» на 2024–2026 годы, ИРН АР22688229 «Безопасность и эффективность антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства».

#### **Цель исследования:**

Улучшение прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства на основе комплексной оценки клинико-лабораторных данных, функции тромбоцитов и генотипирования.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить частоту сердечно-сосудистых событий, клинико-лабораторные факторы, ассоциированные с их развитием, у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства.
2. Определить остаточную реактивность тромбоцитов, распространенность носительства полиморфизмов CYP2C19 (CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (Trp212Ter) у исследуемой популяции и их корреляционные связи.
3. Создать прогностические шкалы риска ишемических и геморрагических осложнений у больных с ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства с включением тестирования функции тромбоцитов и фармакогенетического анализа.
4. Разработать алгоритм персонализированного подхода к антитромботической терапии у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства.

#### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования - пациенты с ОКС и ФП, перенесшие ЧКВ.

Предмет исследования- клинико-лабораторные параметры, показатели функции тромбоцитов и генетические факторы, влияющие на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ишемических и геморрагических), а также эффективность персонализированного подхода к антитромботической терапии у данной категории пациентов.

#### **Методы исследования**

Пациентам с ОКС и ФП после ЧКВ определяли остаточную реактивность тромбоцитов (OPT) и площадь под кривой агрегации (AUC) с использованием агрегометра AggRAM Helena BioSciences. Носительство полиморфизмов гена CYP2C19 (CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (Trp212Ter)) выявляли методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме RealTime на базе сертифицированной ПЦР-лаборатории «TreeGene» (г. Алматы).

По данным Регистра прикрепленного населения (РПН) был проведен сравнительный анализ выживаемости пациентов, период наблюдения 1 год.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Excel, SPSS, STATTECH с расчетом критериев достоверности различий и построением прогностических моделей.

#### **Научная новизна:**

Впервые установлены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Авторское свидетельство № 37342 (Приложение А).

Впервые установлены частота встречаемости носительства полиморфизмов CYP2C19 (CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (Trp212Ter)) у пациентов с ОКС и ФП после ЧКВ и их корреляционные связи с остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела. Авторское свидетельство № 56877 (Приложение А).

Впервые созданы прогностические шкалы для оценки риска ишемических и геморрагических осложнений у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий после ЧКВ. Акт внедрения (Приложение Б).

Впервые разработан алгоритм персонализированного подхода к антитромботической терапии у пациентов ОКС и ФП после ЧКВ на основе комплексной оценки клинико-лабораторных показателей, тестирования функции тромбоцитов и фармакогенетического анализа носительства аллельных вариантов гена CYP2C19 (CYP2C19\*2 (G681A), CYP2C19\*3 (Trp212Ter)). Акт внедрения (Приложение Б).

#### **Практическая значимость:**

1. Разработан и внедрен алгоритм персонализированного подхода к антитромботической терапии у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства, основанный на комплексной оценке клинико-лабораторных показателей, тестировании функции тромбоцитов и фармакогенетическом анализе носительства полиморфизмов гена CYP2C19 (CYP2C19 2 (G681A), CYP2C19 3 (Trp212Ter)). Акт внедрения (Приложение Б).

2. Разработанный алгоритм использован для проведения эскалации и дэскалации антитромботической терапии, обеспечивая индивидуальный подбор интенсивности и длительности антитромботических схем в зависимости от уровня остаточной реактивности тромбоцитов и генетических особенностей пациента. Акт внедрения (Приложение Б).

3. Прогностические шкалы риска ишемических и геморрагических осложнений позволяют прогнозировать исходы лечения и проводить динамическую оценку эффективности и безопасности терапии в течение 12 месяцев наблюдения. Акт внедрения (Приложение Б).

4. Результаты исследования внедрены в клиническую практику кардиологических отделений Университетского госпиталя НАО «МУС» и Больницы скорой медицинской помощи г. Семей. Акт внедрения (Приложение Б).

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

1. У пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства установлены клинико-лабораторные предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

2. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов при применении клопидогрела достоверно связана с носительством полиморфизмов гена CYP2C19\*2 (G681A) и CYP2C19\*3 (Trp212Ter).

3. Разработанные прогностические шкалы, включающие тестирование функции тромбоцитов и фармакогенетический анализ, позволяют оценить риск развития ишемических и геморрагических осложнений у больных с ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства и персонифицировать терапию.

4. Применение алгоритма персонализированного подхода к антитромботической терапии ассоциировано со снижением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов ОКС и фибрилляцией предсердий после чрескожного коронарного вмешательства.

**Выводы:**

1. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий после ЧКВ составила 40,2%, включая 25% ишемических и 15,2% геморрагических осложнений. Факторы, ассоциированные с ишемическими событиями: ИМ в анамнезе (ОШ 0,158 при 95% ДИ от 0,052 до 0,477;  $p=0,001$ ), высокий уровень ProBNP (ОШ 1,0; 95% ДИ 1,00–1,00;  $p=0,003$ ), снижение фракции выброса левого желудочка (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,84–0,95;  $p<0,001$ ), снижение скорости клубочковой фильтрации (ОШ 0,893 при 95% ДИ от 0,837 до 0,952;  $p<0,001$ ), повышение количества тромбоцитов (ОШ 1,013 при 95% ДИ от 1,004 до 1,021;  $p=0,003$ ). Факторы, повышающие риск развития геморрагических осложнений: мужской пол (ОШ 8,13; 95% ДИ 1,01–65,33;  $p=0,030$ ), статус курения (ОШ 4,44; 95% ДИ 1,36–14,50;  $p=0,020$ ), наличие анемии (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99;  $p=0,039$ ), прием антикоагулянтов (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,30–4,87;  $p=0,007$ ) и повышение МНО (ОШ 3,10; 95% ДИ 1,25–7,68;  $p=0,016$ ).

2. Носительство полиморфизмов CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 у пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий составило 34,2%. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне клопидогрела достоверно связана с носительством полиморфизмов CYP2C19\*1/\*2 и CYP2C19\*2/\*2 ( $p <0,001$ ).

3. Независимыми предикторами неблагоприятных событий на фоне двойной антитромботической терапии клопидогрелом ОАК явились:

– ишемические события: снижение ФВ ЛЖ (ОШ 0,814 при ДИ 95% от 0,684 до 0,943;  $p=0,001$ ), повышение уровня креатинина (ОШ 0,741 при ДИ 95% от 0,569 до 0,914;  $p=0,014$ ), повышение количества тромбоцитов (ОШ 0,876 при ДИ 95% от 0,746 до 1,000;  $p<0,001$ ), высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,08–1,26;  $p<0,001$ ), увеличение площади под кривой агрегации (AUC) (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,02–1,08;  $p<0,001$ ), повышение D-димера (ОШ 0,770 при ДИ 95% от 0,595 до 0,944;  $p=0,006$ ) и носительство полиморфизма CYP2C19 (ОШ 6,03; 95% ДИ 2,12–17,17;  $p=0,001$ );

– геморрагические осложнения: снижение уровня гемоглобина (ОШ 0,880 при ДИ 95% от 0,764 до 0,997;  $p <0,001$ ), уменьшение количества тромбоцитов (ОШ 0,793 при ДИ 95% от 0,649 до 0,937;  $p =0,001$ ), снижение СКФ по CKD-EPI (ОШ 0,737 при ДИ 95% от 0,623 до 0,851;  $p =0,010$ ), низкая остаточная реактивность тромбоцитов (ОШ 0,919 при ДИ 95% от 0,768 до 1,000;  $p<0,001$ ), снижение площади под кривой (AUC) (ОШ 0,906 при ДИ 95% от 0,789 до 1,000;  $p <0,001$ ) и снижение ФВ ЛЖ (ОШ 0,704 при ДИ 95% от 0,589 до 0,818;  $p=0,027$ ).

4. Применение алгоритма персонализированного подхода к антитромботической терапии, основанного на комплексной оценке клинических факторов риска, остаточной реактивности тромбоцитов и генетического профиля пациентов, ассоциировалось со снижением частоты неблагоприятных клинических событий и отсутствием летальных случаев в течение 12 месяцев наблюдения ( $p <0,001$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Применение прогностических шкал, включающих тестирование функции тромбоцитов и фармакогенетический анализ, для стратификации пациентов с ОКС и фибрилляцией предсердий по риску ишемических и геморрагических осложнений и проведения динамического контроля эффективности и безопасности антитромботической терапии в течение 12 месяцев после ЧКВ.

2. Использование разработанного алгоритма для эскалации или дезэскалации интенсивности и длительности антитромботических схем в зависимости от уровня остаточной реактивности тромбоцитов и генетического профиля CYP2C19.

3. Включение оценки остаточной реактивности тромбоцитов и фармакогенетического тестирования в стандартные протоколы ведения пациентов с ОКС и ФП после ЧКВ для оптимизации терапии и снижения частоты неблагоприятных ССС.