

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОЗАЧИШИН НАТАЛІЯ ІВАНІВНА**

УДК 616.127-005.4+616.127-005.8]:616.132.2-007.271-089.884:616.155.2-07-037

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**«ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ  
ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТА  
ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ І КОМОРБІДНИМИ  
СТАНАМИ ПІСЛЯ СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ»**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії PhD

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Н.І. Козачишин

Науковий керівник – Нетяженко Василь Захарович, член-кореспондент  
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Козачишин Н.І.* Оптимізація діагностики та прогнозування порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих з гострим та хронічним коронарними синдромами і коморбідними станами після стентування коронарних артерій – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2023.

У дисертаційній роботі проведено детальний аналіз агрегаційної здатності тромбоцитів у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами, які піддавались черезшкірному коронарному втручанню (ЧКВ) і мали супутній цукровий діабет 2-го та перенесену коронавірусну інфекцію в анамнезі.

Незважаючи на успіхи як в інтервенційній кардіології, так і в розробці нових препаратів, захворюваність і смертність на серцево-судинні захворювання (ССЗ) неухильно зростає. Вкрай необхідно на теперішній день вдосконалювати та розробляти концептуальний підхід уникнення несприятливих подій у майбутньому. Окрім цього, чимало пацієнтів мають супутні захворювання, які важко піддаються контролю. Поєднання коморбідних станів, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), фібриляція передсердь (ФП), цукровий діабет 2 типу (ЦД) і перенесена COVID-19 інфекція на фоні гострого (ГКС) чи хронічного (ХКС) коронарного синдрому є частою причиною розвитку тромботичних ускладнень (тромбемболії легеневої артерії (ТЕЛА), тромбозу глибоких вен (ТГВ), інсультів, повторних інфарктів та інших серцево-судинних подій). Тому вивчення змін в системі гемостазу, а саме – порушення тромбоцитарної ланки, як першого етапу коагуляції, дозволить оптимізувати персоналізований підхід до пацієнтів і підібрати оптимальну терапію до та після ЧКВ.

Метою нашої роботи було підвищити ефективність діагностики порушень в системі гемокоагуляції та своєчасного прогнозування ймовірних тромботичних ускладнень на підставі дослідження показників тромбоцитарного гемостазу у

пацієнтів із гострим та хронічним коронарними синдромами і коморбідними станами після проведеного стентування.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити стан тромбоцитарного гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом до та після проведення стентування.
2. Вивчити стан функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до та після проведення стентування.
3. Оцінити вплив подвійної антитромбоцитарної терапії (клопідогрель/тикагрелор) у хворих з ІХС на стан тромбоцитарного гемостазу.
4. Вивчити вплив супутнього ЦД 2 типу та перенесеної COVID-19 інфекції на стан тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з ІХС.
5. Проаналізувати ризик розвитку повторних серцево-судинних подій на підставі оцінки стану тромбоцитарного гемостазу в річному періоді спостереження у хворих з ІХС, які перенесли ЧКВ.

Нами було проведено проспективне дослідження 128 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІССХ імені М. М. Амосова (згідно з договором про наукову співпрацю з НМУ імені О.О. Богомольця). Хворих розподілили дві основні групи: I група пацієнти з ГКС (n=61, середній вік яких становив  $61,6 \pm 9,8$  років), II група – з ХКС (n=67, середній вік –  $65,2 \pm 8,6$  років). Серед обстежених переважна більшість були особи чоловічої статі 93 (72,7%), в той час, як жінок – 35 (27,3%).

В ході обстеження пацієнтів кожної із груп було розподілено залежно від вибору антитромбоцитарної терапії (ацетилсаліцилова кислота (АСК), клопідогрель (К), тикагрелор (Т) до та після ЧКВ. Всі пацієнти отримували лікування згідно діючих на момент обстеження протоколів ведення таких пацієнтів: антикоагулянти, інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), блокатори бета адренорецепторів (ББ), діуретики, статини, інгібітори протонної помпи, нітрати. Пацієнти з ЦД 2 типу отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) метформін та похідні сульфанілсечовини.

У всіх пацієнтів була присутня АГ. Із коморбідних станів найбільш розповсюдженим виявився ЦД 2 типу ( $n=38$ ), а пацієнтів які перенесли COVID-19 інфекцію становило 61, що дозволило сформувати відповідні групи для подальшого обстеження.

Дослідження показників агрегації проводили за допомогою лазерної агрегатометрії, по якій оцінювали: криву світлопропускання – визначали ступінь агрегації (%), швидкість (%/хв) та час (хв); криву середнього розміру агрегатів – ступінь (відносні одиниці (ВО)), швидкість (відносні одиниці/хв (ВО/хв)) та час (хв).

Використовували як сильні, так і слабкі індуктори агрегації тромбоцитів – аденозиндифосфат (АДФ), арахідонову кислоту (АК), адреналін, колаген, ристоміцин в рекомендованих для даного дослідження концентраціях.

При проведенні першого етапу дослідження показників функціональної активності тромбоцитів (до та після стентування коронарних артерій) нами було виявлено підвищення спонтанної агрегації у групах ГКС та ХКС, в порівнянні із контрольними показниками ( $p<0,05$  для обох груп). У групі ГКС достовірними залишались значення міжгрупового аналізу залежно від ПАТТ спонтанної агрегації за ступенем (АСК+К 2,63% [1,70; 5,79] vs АСК+Т 1,68% [0,95; 2,19]) ( $p<0,01$ ) та за швидкістю (АСК+К 2,23%/хв [1,76; 5,79] vs АСК+Т 1,75%/хв [1,63; 1,94]) ( $p<0,001$ ). Дані аналізу ROC-кривої не виявили відмінності між групами, які отримували терапію у комбінації АСК+К проти АСК+Т ( $p >0,05$ ), як і дані відношення шансів (ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів  $>0,81\%$ ; ВШ=2,68; ДІ 0,51-18,4;  $p=0,32$ , Se=90,9%; Sp=21,4%; PPV=57,7%; PNV=66,7%). Тобто, застосування будь-якої комбінації антитромбоцитарних препаратів на госпітальному етапі не призводило до очікуваного зниження тромбоцитарної активності.

У пацієнтів з ГКС після проведеного стентування показники спонтанної агрегації (ступінь, швидкість, час) тромбоцитів за кривою світлопропускання були достовірно вищими від контролю у підгрупі АСК+К ( $p<0,01$ ) в 8,9 раз. Однак, між досліджуваними підгрупами за ПАТТ відмінності були значущими на рівні  $p<0,001$  як за ступенем (3,65% [2,18; 6,13] vs 0,88% [0,54; 1,52]), так і швидкістю (1,95%/хв

[1,70; 2,40] vs 0,92%/хв [0,83; 1,71]). Аналіз відношення шансів (ВШ) дозволив встановити, що спонтанна агрегація у даному випадку являється прогностичним показником розвитку несприятливих подій у майбутньому (ВШ=15,4 (ДІ 5,43 – 92,4)  $p<0,01$  з Se=100% та Sp=70%). Ступені АДФ, АК, адреналін та колаген-індукованої агрегації свідчили про досягнення значимих рівнів зниження активності тромбоцитарного гемостазу незалежно від режиму ПАТТ ( $p<0,01$ ).

Усіх пацієнтів з ХКС до проведення ЧКВ поділили на три підгрупи залежно від отриманого лікування (1 підгрупа – один антитромбоцитарний препарат; 2 підгрупа – ПАТТ АСК+К, а третя – ПААТ АСК+Т). За показниками світлопропускання визначили, що ступінь спонтанної агрегації значно перевищував показники контрольних значень ( $p<0,05$ ), при чому, достовірною була і міжгрупова відмінність між пацієнтами, які отримували один антитромбоцитарний препарат (ступінь 2,1% [1,42; 5,45] vs 1,14% [0,78; 2,05]) або подвійну антитромбоцитарну терапію АСК +К (ступінь 2,12% [1,16; 5,31] vs 1,14% [0,78; 2,05]) в порівнянні з групою АСК + Т ( $p<0,05$ ). З'ясували, що за показником спонтанної агрегації в 1 (93,3%) та 2 підгрупах (96,2%) значна частина мала тенденцію до гіперагрегації, чим і пояснюється високий ступінь, швидкість та час за кривою світлопропускання. Натомість, у 3 підгрупі частка таких пацієнтів (72,7%) була меншою.

У пацієнтів з ХКС після ЧКВ незалежно від вибору ПАТТ показники ступеня, швидкості та часу спонтанної агрегації за кривою світлопропускання, стистично значимо перевищували результати контрольної групи ( $p<0,01$  для всіх порівнянь). Різницю прослідковували і між досліджуваними підгрупами АСК+К та АСК+Т за такими ж параметрами – ступенем (2,38% [1,33; 4,37] vs 1,38% [0,84; 2,51],  $p<0,05$ ) так і швидкістю (2,09%/хв [1,78; 2,48] vs 1,72%/хв [1,30; 2,13]  $p<0,05$ ). Незважаючи на отриману терапію, підвищення ступеня спонтанної агрегації у 5,8 в групі АСК+К та 3,4 рази в групі АСК +Т, вказує на те, що у пацієнтів зберігаються високі значення функціональної активності тромбоцитів. В подальшому показник спонтанної агрегації використовували для оцінки ВШ розвитку повторних серцево-судинних подій в динаміці річного спостереження. Було показано, що у хворих, які мали

підвищену спонтанну агрегацію на 2-3 добу після ЧКВ ймовірність розвитку повторних серцево-судинних подій впродовж року збільшується майже у 5 раз (ВШ=5,06 (ДІ 1,33 – 32,1,  $p=0,03$  з Se – 90% та Sp – 36,7%; PPV– 58,7%, NPV –78,6%). Таким чином, після проведеного стентування маркером у виникненні наслідків серцево-судинних подій в пацієнтів з ХКС залишається спонтанна агрегація тромбоцитів.

У хворих з ГКС, які в анамнезі мали перенесену COVID-19 інфекцію спостерігалось підвищення рівня спонтанної агрегації за ступенем та швидкістю, незалежно від отриманої ПАТТ ( $p<0,05$  для обох підгруп). У міжгруповому аналізі у пацієнтів, які мали COVID-19 і тими, які не хворіли на COVID-19, відмінності зберігалися за ступенем спонтанної агрегації (2,63% [1,72; 6,01] vs 1,12% [0,79; 1,91]) ( $p<0,01$ ). Таким чином у пацієнтів, які перенесли COVID-19 шанс виявлення підвищеної спонтанної агрегації на момент госпіталізації значно збільшується (ВШ=8,27 ДІ 1,35 – 92,7,  $p=0,01$  з Se – 92,3% та Sp – 42,1%; PPV– 68,6%, NPV–80%).

За допомогою дослідження індукованої агрегації тромбоцитів було показано, що у пацієнтів, в яких не було в анамнезі COVID-19 зберігається адекватна відповідь агрегаційного процесу на АДФ, АК, адреналін, колаген, ристоміцин ( $p<0,01$ ), в той час як у пацієнтів після COVID-19 на фоні лікування достовірно знижувалась лише АК та адреналін-стимульована агрегація тромбоцитів ( $p<0,05$ ).

У групі хворих з ХКС, які перенесли COVID-19 аналіз агрегатограм свідчив про збереження високої спонтанної агрегації тромбоцитів відносно контрольних значень (ступінь 2,65% [1,22; 5,44] vs 0,41% [0,20; 0,81],  $p<0,01$ ; швидкість 2,15 %/хв [1,74; 3,29] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63],  $p<0,01$ ; час (4,36 хв. [3,59; 4,53] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06]  $p<0,01$ ). У пацієнтів, в анамнезі яких відсутні дані за COVID-19, теж спостерігались односпрямовані зміни вище зазначених показників функціональної активності тромбоцитів (ступінь 1,36% [0,82; 2,16] vs 0,41% [0,20; 0,81]  $p<0,01$ ), її швидкість (1,73 %/хв [1,38; 2,19] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p<0,01$ ), та час (4,19 хв. [3,25; 4,42] vs 2,42 [0,20; 3,06]  $p<0,01$ ). При цьому, перенесена коронавірусна хвороба асоціювалась із підвищенням ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів в 1,95 рази та швидкості на

24,3% ( $p < 0,05$ ). При дослідженні індукованої агрегації не було виявлено різниці реакції тромбоцитів на жоден із застосованих індукторів між пацієнтами які хворіли і не хворіли COVID-19, проте проведення антитромбоцитарного лікування призводило до зниження АК та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів в обох підгрупах пацієнтів відносно контролю ( $p < 0,01$  для всіх порівнянь).

Наявність супутнього ЦД у хворих з ГКС супроводжувалося підвищенням ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів більш ніж у 2 рази по відношенню до підгрупи без ЦД (2,34% [1,79; 4,73] vs 1,12% [0,79; 1,91],  $p < 0,001$ ) та у 5,7 перевищували значення контрольної групи ( $p < 0,01$ ).

За показниками АДФ, АК, колаген та ристоміцин-індукованої агрегації не спостерігалось відмінностей між підгрупами хворих на ГКС з та без ЦД. Застосування ПАТТ призводило до пригнічення функціональної активності тромбоцитів з індукторами АДФ, АК, адреналін та колаген в обох підгрупах, а за показником ристоміцин-індукованої тільки у пацієнтів без ЦД. Таким чином, наявність супутнього ЦД суттєво не впливало на ступінь пригнічення індукованої агрегації тромбоцитів.

Аналізуючи дані агрегатограм у пацієнтів з ХКС слід зауважити, що достовірної різниці між підгрупами із супутнім ЦД та без ЦД при дії індукторів АДФ, АК, адреналіну, колагену та ристоміцину також не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Натомість, за даними спонтанної агрегації у групі пацієнтів із ЦД залишалися вищими показники ступеня (2,16% [1,15; 5,78] vs 1,08% [0,82; 1,41]  $p < 0,05$ ) та швидкості (2,40%/хв [1,71; 4,13] vs 1,49%/хв [0,88; 1,84]  $p < 0,05$ ).

В річному спостереженні на фоні ПАТТ у підгрупі АСК+К зберігається підвищення всіх параметрів спонтанної агрегації відносно групи контролю (ступінь 2,12% [1,42; 2,99] vs 0,41% [0,20; 0,81], швидкість (1,81 %/хв [1,68; 2,74] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63] ), час (4,24 хв. [3,47; 4,37] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06],  $p < 0,01$  для всіх порівнянь). У підгрупі АСК+Т вдавалось досягти зниження агрегаційного потенціалу до показників контролю. Таким чином, застосування у комбінації АСК+Т виявилось ефективнішим щодо пригнічення спонтанної агрегації тромбоцитів у порівнянні із

АСК+К (ступінь 0,90% [0,20; 1,79] vs 2,12% [1,42; 2,99],  $p<0,05$ ). Подібний вплив спостерігався нами і щодо показників індукованої агрегації тромбоцитів, що може вказувати про потужніший антиагрегантний ефект тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем.

Для дослідження частоти виникнення тромботичних ускладнень в когорті пацієнтів з ІХС нами було проаналізовано всі випадки розвитку нових серцево-судинних подій (ГКС з та без ST реваскуляризація з приводу ретромбозу стента), ТГВ, ГПМК, серцево-судинна смерть. В річному спостереженні, було зареєстровано 35 серцево-судинних подій, що становило 27,3% від загальної кількості обстежених. Найчастіше були випадки ГКС без ST ( $n=16$ ) та ГКС з ST ( $n=8$ ). Аналіз кривих виживання Каплана-Майєра показав що найбільший вплив на розвиток подій мала перенесена COVID-19 інфекція у пацієнтів з ГКС (установлено гірше дожиття без несприятливих подій серед пацієнтів з ГКС, які перенесли COVID-19). Таким чином, наявність коронавірусної хвороби в анамнезі зменшувало шанси досягти адекватного пригнічення тромбоцитарної активності за допомогою ПАТТ (ВШ=3,97 ДІ 1,17 – 17,55;  $p=0,01$  з Se – 83,8% та Sp – 44,6%; PPV– 32,8%, NPV–89,2%). Натомість, при цукровому діабеті нівелювалась різниця між хворими із гострим та хронічним коронарними синдромами щодо ймовірності виникнення повторних тромботичних ускладнень упродовж річного спостереження.

Оцінка прогностичної моделі розвитку тромботичних ускладнень в річному спостереженні на підставі показників активності тромбоцитарного гемостазу дозволила виявити наступні фактори ризику. Збереження високого ступеня спонтанної агрегації після проведення ЧКВ ( $>0,81\%$ ) мало найбільший вплив на ймовірність виникнення тромботичних ускладнень, підвищуючи шанс виникнення події в 12,72 рази (ВШ=12,72; ДІ 2,89 – 117,3,  $p<0,001$  з Se – 94,3% та Sp – 44%; PPV– 44%, NPV–94,3%). Суттєве значення мав також показник ступеня ( $>68,1\%$ ) АДФ-індукованої агрегації (ВШ=4,79; ДІ 1,71 – 14,04,  $p<0,001$  з Se – 42,9% та Sp – 86,7%; PPV–60%, NPV–76,5%). Слід зазначити, що інші показники функціональної активності тромбоцитів не мали суттєвого впливу на розвиток серцево-судинних



подій. У пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу також спостерігалось збільшення ймовірності виникнення тромботичних ускладнень майже в 4 рази (ВШ=3,97 ДІ 1,17 – 17,55;  $p=0,01$  з Se – 83,8% та Sp – 44,6%; PPV– 32,8%, NPV– 89,2%). Натомість, наявність супутнього ЦД не впливало на частоту виникнення подій, що аналізувались.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше було деталізовано особливості змін активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із різними формами ІХС залежно від режиму антитромбоцитарного лікування, наявності супутнього ЦД та перенесеної коронавірусної інфекції на госпітальному етапі, в перші дні після інвазивного втручання (ЧКВ) та у річному спостереженні. Вперше встановлено, що застосування тикагрелору на фоні АСК призводить до більш вираженого пригнічення як спонтанної, так і індукованої АДФ, АК, адреналіном, колагеном агрегації тромбоцитів, особливо у пацієнтів із ХКС, які тривалий час перед ЧКВ отримували дану терапію. Вперше детально проведено оцінку впливу COVID-19 на стан судинно-тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів, яким проводилось ЧКВ. Уточнені дані щодо активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ГКС та ХКС із супутнім ЦД 2 типу. Дістало подальшого розвитку вивчення впливу коморбідних станів на частоту виникнення серцево-судинних подій в динаміці річного спостереження, що дозволило встановити чітку асоціацію між перенесеною коронавірусною хворобою та кількістю тромботичних ускладнень, особливо у групі ГКС. Було показано, що найбільшу ефективність у зниженні активності тромбоцитів в річному спостереженні має ПАТТ із застосуванням АСК та тикагрелору, що покращує показник виживання без тромботичних ускладнень.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані в результаті дисертаційного дослідження дані щодо функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з ГКС та ХКС, яким планується ЧКВ дозволяють розробити концептуальний підхід до вибору оптимального режиму антитромбоцитарної терапії з урахуванням особливостей впливу препарату. З метою

контролю ризику серцево-судинних ускладнень у найближчий рік після ЧКВ доцільно визначати ступінь спонтанної та АК-індукованої агрегації тромбоцитів, оскільки, підвищення цих показників  $>0,81\%$  та  $>71,2\%$  відповідно, збільшує ризик повторних ішемічних подій. У пацієнтів із ГКС та ХКС після проведеного ЧКВ слід враховувати наявність в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби, яка підвищує ризик виникнення тромботичних подій у 3,97 рази, що потребує більш ретельного контролю за проведенням антитромботичного лікування. У пацієнтів з високим тромботичним ризиком перевагу слід надавати ПАТТ в комбінації АСК+Т, що дозволяє збільшити виживаність без серцево-судинних подій у найближчий рік після проведення ЧКВ.

### **Висновки:**

1. Застосування антитромбоцитарної терапії на догоспітальному етапі у пацієнтів з ГКС дозволяє знизити активність індукованої агрегації тромбоцитів, залишаючи підвищеним рівень спонтанної агрегації, при цьому використання навантажувальної дози тикагрелором асоціюється із нижчою в 1,6 рази спонтанною агрегацією тромбоцитів у порівнянні із клопідогрелем ( $p<0,01$ ).

2. Подвійна антитромбоцитарна терапія АСК+тикагрелор у хворих з ГКС після проведеного стентування знижує спонтанну агрегацію тромбоцитів до рівня контрольної групи, у той час як у підгрупі АСК+клопідогрель показник спонтанної агрегації залишається вище за контрольні значення в 8,9 рази ( $p<0,01$ ); призначення обох режимів подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжується пригніченням відповіді на всі індуктори агрегації.

3. У хворих з ХКС, які тривалий час перед ЧКВ отримували АСК+тикагрелор вдається досягти суттєвого пригнічення індукованої агрегації тромбоцитів, у порівнянні з АСК+клопідогрель та терапією одним антитромбоцитарним препаратом, але без зниження значень спонтанної агрегації в усіх групах. Застосування тикагрелору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії після ЧКВ призводить до більш виразного у порівнянні із клопідогрелем зниження спонтанної та індукованої (АК, АДФ, адреналіном, колагеном, ристоміцином) активації тромбоцитів ( $p<0,01$ ).

4. У пацієнтів з коронарними синдромами, які перенесли коронавірусну хворобу, використання подвійної антитромбоцитарної терапії має менший вплив на функціональну активність тромбоцитів, що обмежується лише зниженням АК- та адреналін-індукованої агрегації ( $p < 0,01$ ), у той час як у пацієнтів з ГКС та ХКС без COVID-19 в анамнезі спостерігається пригнічення АДФ-, АК-, адреналін- та колаген-опосередкованого шляху активації тромбоцитів. Наявність супутнього ЦД 2-го типу асоціюється з однаковим підвищенням спонтанної агрегації тромбоцитів як у групі ГКС, так і ХКС, але з більш обмеженою відповіддю на індуктори (АДФ, колаген та ристоміцин) у групі ХКС.

6. В динаміці річного спостереження комбінація АСК+тикагрелор дозволяє досягти пригнічення як спонтанної, так індукованої агрегації тромбоцитів ( $p < 0,01$ ), при цьому, частота уникнення серцево-судинних подій за кривими виживання (інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, ретромбозу стента, ГПМК, тромбозу глибоких вен) є кращою в порівнянні із пацієнтами, які отримували АСК+клопідогрель ( $p = 0,0214$ ).

7. У пацієнтів з гострими та хронічними коронарними синдромами, які після ЧКВ отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, несприятливими факторами виникнення тромботичних ускладнень упродовж річного періоду спостереження можуть вважатись вихідні рівні спонтанної агрегації  $> 0,81\%$ , що підвищує шанс виникнення події в 12,72 рази (ВШ=12,72; ДІ 2,89 – 117,3;  $p < 0,001$ ), а також – АДФ-індукованої агрегації  $> 68,1\%$  (ВШ=4,79; ДІ 1,71 – 14,04;  $p < 0,001$ ) та перенесена коронавірусна інфекція, яка має гірший показник дожиття без несприятливих подій серед пацієнтів з ГКС (ВШ=3,97 ДІ 1,17 – 17,55;  $p < 0,01$ ).

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця (ІХС), гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія (НС), хронічний коронарний синдром (ХКС), стабільна стенокардія, тромбоцитарний гемостаз, тикагрелор, коморбідність, цукровий діабет 2 типу, COVID-19, антитромбоцитарні препарати, серцево-судинні захворювання, інвазивна коронарографія, реваскуляризація.

## ANNOTATION

*Kozachyshyn N.I.* Optimization of diagnosis and prediction of disorders of platelet hemostasis in patients with acute and chronic coronary syndromes and comorbid conditions after stenting of coronary arteries – qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD) degree in the field of knowledge 22 «Healthcare», specialty 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

The dissertation provides a detailed analysis of platelet aggregation in patients with acute and chronic coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and had concomitant type 2 diabetes and a history of coronavirus infection.

Despite the successes in interventional cardiology and in the development of new drugs, morbidity and mortality from cardiovascular diseases (CVD) are steadily increasing. It is essential to improve and evolve a conceptual approach to avoid adverse events in the future. In addition, many patients have comorbidities that are difficult to control. The combination of comorbid disorders, such as arterial hypertension (AH), atrial fibrillation (AF), type 2 diabetes mellitus (DM), and a previous COVID-19 infection against the background of acute (ACS) or chronic (CCS) coronary syndrome is a frequent cause of the development of thrombotic complications (pulmonary artery thromboembolism (PE), deep vein thrombosis (DVT), strokes, repeated heart attacks and other cardiovascular occasions). Therefore, the study of changes of the hemostasis system, as well as a violation of the platelet link, will allow optimizing a personalized approach to patients and selecting the optimal therapy before and after PCI.

**Our work aimed** to increase the efficiency of diagnostics of disorders in the hemocoagulation system and timely prediction of probable thrombotic complications based on the study of platelet hemostasis indicators in patients with acute and chronic coronary syndromes and comorbid conditions after stenting.

**Objectives of the study:**

1. To investigate the state of platelet hemostasis in patients with acute coronary syndrome before and after stenting.
2. To study the state of functional activity of platelets in patients with chronic coronary syndrome before and after stenting.
3. To assess the effect of double antiplatelet therapy (clopidogrel/ticagrelor) in patients with coronary heart disease on the state of platelet hemostasis.
4. To study the influence of comorbid type 2 diabetes and transferred COVID-19 infection on the state of the platelet link of hemostasis in patients with coronary artery disease.
5. Analyze the risk of the development of repeated cardiovascular events based on the assessment of the state of platelet hemostasis during the one-year observation period in patients with coronary artery disease who underwent PCI.

We conducted a prospective study of 128 patients who were undergoing inpatient treatment at the Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery (by the agreement on scientific cooperation with the O.O. Bogomolets National Medical University).

Two main groups were distinguished: Group I patients with ACS (n=61, average age was  $61.6 \pm 9.8$ ), and Group II – patients with ACS (n=67, average age was  $65.2 \pm 8.6$ ). Among the examined, the vast majority were men, 93 (72.7%), while women – 35 (27.3%).

During the examination, patients of each group were divided according to the choice of antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid (ASA), clopidogrel (C), and ticagrelor (T) before and after PCI. Patients received treatment: anticoagulants, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, renin-angiotensin system (ARB) blockers, beta-adrenoreceptor blockers (BB), diuretics, statins, proton pump inhibitors, nitrates. Patients with type 2 diabetes received Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor metformin and sulfonylurea derivatives.

All patients had hypertension. Among the comorbid diseases, type 2 diabetes mellitus was the most common (n=38), and 61 patients who suffered from the COVID-19 infection made it possible to form appropriate groups for further examination.

Aggregation indicators were studied according to the light transmission curve – degree of aggregation (%), speed (%/min), and time (min); curve of the average size of aggregates - degree (relative units (OR)), speed (relative units/min (OR/min)) and time (min). We used strong and weak inducers - adenosine diphosphate (ADP), arachidonic acid (AA), adrenaline, collagen, and ristomycin.

During the first stage of the study of indicators of the functional activity of platelets (before and after coronary artery stenting), we found an increase in spontaneous aggregation in the groups of ACS and CCS, in comparison with control indicators ( $p < 0.05$  for both groups). In the ACS group, the values of the intergroup analysis remained reliable depending on the DAPT of spontaneous aggregation by degree (ASA+C 2.63% [1.70; 5.79] vs ASA+T 1.68% [0.95; 2.19]) ( $p < 0.01$ ) and by speed (ASA+C 2.23%/min [1.76; 5.79] vs ASA+T 1.75%/min [1.63; 1.94]) ( $p < 0.001$ ). The data of the ROC curve analysis did not reveal any difference between the groups receiving therapy in the combination of ASA+C versus ASA+T ( $p > 0.05$ ), as well as the data of the OR (degree of spontaneous platelet aggregation  $> 0.81\%$ ; OR=2, 68; CI 0.51-18.4;  $p = 0.32$ , Se=90.9%; Sp=21.4%; PPV=57.7%; PNV=66.7%). That is, the use of any combination of antiplatelet drugs at the hospital stage did not lead to the expected decrease in platelet activity.

In patients with ACS after stenting, the indicators of spontaneous aggregation (degree, speed, time) of platelets according to the light transmission curve were significantly higher than controls in the ASA+C subgroup ( $p < 0.01$ ) by 8.9 times. However, between the studied subgroups according to DAPT, the differences were significant at the  $p < 0.001$  level both in degree (3.65% [2.18; 6.13] vs 0.88% [0.54; 1.52]) and speed (1.95%/min [1.70; 2.40] vs 0.92%/min [0.83; 1.71]). Analysis of the odds ratio (OR) made it possible to establish that spontaneous aggregation in this case is a prognostic indicator of the development of adverse events in the future (OR=15.4 (CI 5.43 – 92.4)  $p < 0.01$  with Se=100% and Sp=70%). The levels of ADP, AA, adrenaline and collagen-induced aggregation indicated the achievement of significant levels of reduction in the activity of platelet hemostasis regardless of the DAPT regimen ( $p < 0.01$ ).

All patients with CCS before PCI were divided into three subgroups depending on the treatment received (subgroup 1 – one antiplatelet drug; subgroup 2 – DAPT ASA+C, and the third – DAPT ASA+T). According to light transmission indicators, it was determined that the degree of spontaneous aggregation significantly exceeded the indicators of control values ( $p < 0.05$ ), moreover, the intergroup difference between patients who received one antithrombotic drug (degree of 2.1% [1.42 ; 5.45] vs 1.14% [0.78; 2.05]) or double antiplatelet therapy ASA + C (grade 2.12% [1.16; 5.31] vs 1.14% [0, 78; 2.05]) in comparison with the ASA + T group ( $p < 0.05$ ). It was found that according to the indicator of spontaneous aggregation in subgroups 1 (93.3%) and 2 (96.2%), a significant part had a tendency to hyperaggregation, which explains the high degree, speed and time according to the light transmission curve. On the other hand, the proportion of such patients (72.7%) was lower in subgroup 3.

In patients with CCS after PCI, regardless of the choice of DAPT, the indicators of the degree, speed and time of spontaneous aggregation according to the light transmission curve were concisely significantly higher than the results of the control group ( $p < 0.01$  for all comparisons). The difference was observed between the studied subgroups of ASK+C and ASK+T according to the same parameters - the degree (2.38% [1.33; 4.37] vs 1.38% [0.84; 2.51],  $p < 0.05$ ) and speed (2.09%/min [1.78; 2.48] vs 1.72%/min [1.30; 2.13]  $p < 0.05$ ). Despite the received therapy, the increase in the degree of spontaneous aggregation by 5.8 times in the ASA+C group and 3.4 times in the ASA +T group indicates that the patients maintain high values of the functional activity of platelets. In the future, the spontaneous aggregation index was used to assess the risk of developing repeated cardiovascular events in the dynamics of annual follow-up. It was shown that in patients who had increased spontaneous aggregation 2-3 days after PCI, the probability of developing repeated cardiovascular events during the year increases almost 5 times (OR=5.06 (CI 1.33 – 32.1,  $p = 0.03$  with Se – 90% and Sp – 36.7%; PPV – 58.7%, NPV – 78.6%). Thus, after stenting with a marker in the occurrence of the consequences of cardiovascular events in patients with CCD spontaneous platelet aggregation remains.

In patients with ACS who had a history of COVID-19 infection, an increase in the level of spontaneous aggregation was observed in terms of degree and speed, regardless of the received DAPT ( $p < 0.05$  for both subgroups). In the between-group analysis, differences in the degree of spontaneous aggregation between patients who had COVID-19 and those who did not have COVID-19 persisted (2.63% [1.72; 6.01] vs 1.12% [0, 79; 1.91]) ( $p < 0.01$ ). Thus, in patients who suffered from COVID-19, the chance of detecting increased spontaneous aggregation at the time of hospitalization significantly increases (OR = 8.27 CI 1.35 - 92.7,  $p = 0.01$  with Se - 92.3% and Sp - 42.1%; PPV – 68.6%, NPV – 80%).

Using the study of induced platelet aggregation, it was shown that patients without a history of COVID-19 maintained an adequate response of the aggregation process to ADP, AA, adrenaline, collagen, ristomycin ( $p < 0.01$ ), while in in patients after COVID-19, only AA and epinephrine-stimulated platelet aggregation significantly decreased on the background of treatment ( $p < 0.05$ ).

In the group of patients with CCD who transferred COVID-19, the analysis of aggregograms showed the preservation of high spontaneous aggregation of platelets relative to control values (grade 2.65% [1.22; 5.44] vs 0.41% [0.20; 0, 81],  $p < 0.01$ ; speed 2.15%/min [1.74; 3.29] vs 1.13%/min [0.87; 1.63],  $p < 0.01$ ; time ( 4.36 min [3.59, 4.53] vs 2.42 min [0.20, 3.06]  $p < 0.01$ ). unidirectional changes in the above indicators of platelet functional activity were observed (degree 1.36% [0.82; 2.16] vs 0.41% [0.20; 0.81]  $p < 0.01$ ), its speed (1, 73 %/min [1.38; 2.19] vs 1.13 %/min [0.87; 1.63]  $p < 0.01$ ), and time (4.19 min. [3.25; 4 .42] vs 2.42 [0.20; 3.06]  $p < 0.01$ ). At the same time, the transferred coronavirus disease was associated with an increase in the degree of spontaneous aggregation of platelets by 1.95 times and the speed by 24.3% ( $p < 0.05$ ). In the study of induced aggregation, no difference in the response of platelets to any of the applied inducers was found between patients who had and did not have COVID-19, however, antiplatelet treatment led to a decrease in AA and adrenaline-induced platelet aggregation in both subgroups of patients relative to control ( $p < 0.01$  for all comparisons).

The presence of comorbid diabetes in patients with ACS was accompanied by an increase in the degree of spontaneous platelet aggregation more than 2 times in relation to



the subgroup without diabetes (2.34% [1.79; 4.73] vs 1.12% [0.79; 1, 91],  $p<0.001$ ) and in 5.7 exceeded the values of the control group ( $p<0.01$ ).

According to the indicators of ADP, AA, collagen and ristomycin-induced aggregation, no differences were observed between the subgroups of patients with ACS with and without diabetes. The use of DAPT led to inhibition of the functional activity of platelets with inducers of ADP, AA, adrenaline and collagen in both subgroups, and according to the ristomycin-induced indicator only in patients without diabetes. Thus, the presence of concomitant diabetes did not significantly affect the degree of inhibition of induced platelet aggregation.

Analyzing the data of aggregograms in patients with CCD, it should be noted that there was no significant difference between the subgroups with concomitant diabetes and without diabetes under the influence of inducers of ADP, AA, adrenaline, collagen, and ristomycin ( $p>0.05$ ). According to the data of spontaneous aggregation in the group of patients with DM, the degree indicators remained higher (2.16% [1.15; 5.78] vs 1.08% [0.82; 1.41]  $p<0.05$ ) and speed (2.40%/min [1.71; 4.13] vs 1.49%/min [0.88; 1.84]  $p<0.05$ ).

In the one-year observation on the background of DAPT in the ASA+C subgroup, an increase in all spontaneous aggregation parameters relative to the control group remains (degree 2.12% [1.42; 2.99] vs 0.41% [0.20; 0.81], speed (1.81 %/min [1.68; 2.74] vs 1.13 %/min [0.87; 1.63] ), time (4.24 min. [3.47; 4.37 ] vs 2.42 min [0.20; 3.06],  $p<0.01$  for all comparisons). In the ASA+T subgroup, it was possible to achieve a reduction in the aggregation potential to control indicators. Thus, the use of the ASA+T combination was more effective in inhibiting spontaneous aggregation of platelets in comparison with ASA+K (grade 0.90% [0.20; 1.79] vs 2.12% [1.42; 2.99],  $p<0.05$ ). We observed a similar effect on indicators of induced platelet aggregation, which may indicate a more powerful antiaggregant effect of ticagrelor compared to clopidogrel.

To study the frequency of thrombotic complications in the cohort of patients with CAD, we analyzed all cases of new cardiovascular events (ACS with and without ST revascularization due to stent rethrombosis), DVT, strokes, cardiovascular death. During the annual follow-up, 35 cardiovascular events were registered, which accounted for 27.3% of

the total number of subjects examined. The most common cases were ACS without ST (n=16) and ACS with ST (n=8). Analysis of Kaplan-Meier survival curves showed that the greatest impact on the development of events was experienced by COVID-19 infection in patients with ACS (worse survival without adverse events was established among patients with ACS who experienced COVID-19). Thus, the presence of a coronavirus disease in the anamnesis reduced the chances of achieving adequate inhibition of platelet activity with DAPT (OR = 3.97 CI 1.17 - 17.55; p = 0.01 with Se - 83.8% and Sp - 44, 6%; PPV – 32.8%, NPV – 89.2%). Diabetes leveled the difference between patients with acute and chronic coronary syndromes regarding the probability of recurrent thrombotic complications during the one-year follow-up.

The assessment of the prognostic model of the development of thrombotic complications in the annual follow-up based on indicators of the activity of platelet hemostasis made it possible to identify the following risk factors. The preservation of a high degree of spontaneous aggregation after PCI (>0.81%) had the greatest impact on the probability of thrombotic complications, increasing the chance of the occurrence of the event by 12.72 times (OR = 12.72; CI 2.89 – 117.3, p <0.001 with Se – 94.3% and Sp – 44%; PPV–44%, NPV–94.3%). The indicator of the degree (>68.1%) of ADP-induced aggregation was also of significant importance (VS=4.79; CI 1.71 – 14.04, p<0.001 with Se – 42.9% and Sp – 86.7% ; PPV–60%, NPV–76.5%). It should be noted that other indicators of the functional activity of platelets did not have a significant impact on the development of cardiovascular events. In patients who transferred a coronavirus disease, an increase in the probability of thrombotic complications was also observed by almost 4 times (OR = 3.97 CI 1.17 - 17.55; p = 0.01 with Se - 83.8% and Sp - 44, 6%; PPV – 32.8%, NPV – 89.2%). The presence of DM did not affect the frequency of the analyzed events.

### **The scientific novelty of the obtained results**

For the first time, the features of changes in the activity of platelet hemostasis in patients with various forms of coronary artery disease depending on the regimen of antiplatelet treatment, the presence of concomitant diabetes and the transferred coronavirus infection at the hospital stage, in the first days after invasive intervention (PCI) and in the

annual follow-up were detailed. For the first time, it was established that the use of ticagrelor against the background of ASA leads to a more pronounced suppression of both spontaneous and induced by ADP, AA, adrenaline, and collagen platelet aggregation, especially in patients with ACS who received this therapy for a long time before PCI. For the first time, a detailed assessment of the impact of COVID-19 on the state of vascular and platelet hemostasis in patients undergoing PCI was carried out. Data on the activity of platelet hemostasis in patients with ACS and ACS with concomitant type 2 diabetes have been clarified. The study of the influence of comorbid conditions on the frequency of cardiovascular events in the dynamics of annual follow-up was further developed, which made it possible to establish a clear association between the transferred coronavirus disease and the number of thrombotic complications, especially in the ACS group. It was shown that DAPT with the use of ASA and ticagrelor has the greatest effectiveness in reducing platelet activity in a one-year follow-up, which improves the survival rate without thrombotic complications.

#### **The practical significance of the obtained results.**

The data obtained as a result of the dissertation research on the functional activity of platelets in patients with ACS and CCS who are scheduled for PCI allow us to develop a conceptual approach to choosing the optimal regimen of antiplatelet therapy, taking into account the specifics of the drug's effect. In order to control the risk of cardiovascular complications in the next year after PCI, it is advisable to determine the degree of spontaneous and AA-induced platelet aggregation, since an increase in these indicators  $>0.81\%$  and  $>71.2\%$ , respectively, increases the risk of repeated ischemic events. In patients with ACS and CCS after PCI, it should be taken into account the presence of a history of transferred coronavirus disease, which increases the risk of thrombotic events by 3.97 times, which requires more careful monitoring of antithrombotic treatment. In patients with a high thrombotic risk, preference should be given to PATT in combination with ASA+T, which allows to increase survival without cardiovascular events in the next year after PCI.

**Conclusions:**

1. The use of antiplatelet therapy at the prehospital stage in patients with ACS allows to reduce the activity of induced platelet aggregation, leaving the level of spontaneous aggregation elevated, while the use of a loading dose of ticagrelor is associated with 1.6 times lower spontaneous platelet aggregation compared to clopidogrel ( $p < 0,01$ ).

2. Dual antiplatelet therapy ASA+ticagrelor in patients with ACS after stenting reduces spontaneous platelet aggregation to the level of the control group, while in the ASA+clopidogrel subgroup the spontaneous aggregation rate remains 8.9 times higher than control values ( $p < 0,01$ ); the appointment of both regimens of double antiplatelet therapy is accompanied by suppression of the response to all aggregation inducers.

3. In patients with CCS who received ASA + ticagrelor for a long time before PCI, it is possible to achieve a significant inhibition of induced platelet aggregation, compared to ASA + clopidogrel and therapy with one antiplatelet drug, but without reducing the values of spontaneous aggregation in all groups. The use of ticagrelor as part of dual antiplatelet therapy after PCI leads to a more pronounced decrease in spontaneous and induced (AA, ADP, adrenaline, collagen, ristomycin) platelet activation compared to clopidogrel ( $p < 0.01$ ).

4. In patients with coronary syndromes who have undergone coronavirus disease, the use of dual antiplatelet therapy has a smaller effect on the functional activity of platelets, which is limited only to a decrease in AK- and epinephrine-induced aggregation ( $p < 0.01$ ), while in patients with ACS and CCD without a history of COVID-19, inhibition of the ADP, AK-, adrenaline- and collagen-mediated platelet activation pathway is observed. The presence of concomitant type 2 DM is associated with the same increase in spontaneous platelet aggregation in both the ACS and ACS groups, but with a more limited response to inducers (ADP, collagen, and ristomycin) in the ACS group.

6. In the dynamics of annual follow-up, the combination of ASA + ticagrelor allows to achieve inhibition of both spontaneous and induced platelet aggregation ( $p < 0.01$ ), at the same time, the frequency of avoiding cardiovascular events according to the survival curves

(myocardial infarction, unstable angina, stent rethrombosis, stroke, deep vein thrombosis) is better compared to patients who received ASA+clopidogrel ( $p=0.0214$ ).

7. In patients with acute and chronic coronary syndromes who receive double antiplatelet therapy after PCI, initial levels of spontaneous aggregation  $>0.81\%$ , which increases the chance of occurrence of the event by 12.72 times, can be considered unfavorable factors for the occurrence of thrombotic complications during the one-year observation period (OR=12.72; CI 2.89 – 117.3;  $p<0.001$ ), as well as ADP-induced aggregation  $>68.1\%$  (OR=4.79; CI 1.71 – 14.04;  $p <0.001$ ) and previous coronavirus infection, which has a worse survival rate without adverse events among patients with ACS (OR=3.97 CI 1.17 – 17.55;  $p<0.01$ ).

**Keywords:** coronary artery disease (CAD), acute coronary syndrome (ACS), myocardial infarction (MI), unstable angina, chronic coronary syndrome (CCS or CCD), stable coronary artery disease (CAD), platelet hemostasis, ticagrelor, comorbidity, type 2 diabetes (DM type 2), COVID-19, antiplatelet drugs, cardiovascular diseases, invasive coronary angiography, revascularization.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

### *Статті у фахових виданнях, затверджених МОН України*

1. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Сало С.В. Гемостазіологічні аспекти черезшкірного коронарного втручання: перипроцедуральні зміни активності тромбоцитарної ланки гемокоагуляції на тлі попередньої подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023. 31(3). С. 36-44.  
[https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/KN045-3644](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/KN045-3644)

*(Дисертантка проводила підбір пацієнтів, статистичні обрахунки, підготувала роботу до друку. Співавтори надали консультативну допомогу та здійснили редакційні правки)*

2. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом після перенесеної COVID-19 інфекції. Перспективи та інновації науки. 2023. № 13(31). С. 718-726  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-718-726](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726)

*(Дисертантка проводила підбір пацієнтів, аналіз отриманих даних, статистичну обробку матеріалу, підготувала роботу до публікації. Науковим керівником проведено редакційні правки)*

3. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з гострим коронарним синдромом після стентування коронарних артерій. Перспективи та інновації науки. 2023. № 14(32). С. 1000-1006  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1000-1006](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1000-1006)

*(Дисертантка проводила підбір пацієнтів, обрахунки, підготувала роботу до друку. Співавтор надав консультативну допомогу та редакційні правки)*

4. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Вплив супутнього цукрового діабету на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними

синдромами. Перспективи та інновації науки. 2023. № 15(33). С. 1130-1138  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)

*(Дисертантка проводила підбір пацієнтів, обрахунки, підготувала роботу до друку. Співавтор надав консультативну допомогу та редакційні правки)*

***Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:***

***Тези виступів на конференціях:***

1. Козачишин, Н., Нетяженко, В., & Пленова, О. (2023). Вплив подвійної антитромботичної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ІХС. *Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану*, с331-333.

2. Kozachyshyn, N., Netiazhenko, V., & Plenova, O. (2023). Characteristics of changes in the functional activity of platelets in patients with ACS using different regimes of antiplatelet treatment. *Atherosclerosis*, 379, S173-S174.

	стор.
<b>ЗМІСТ</b>	
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	35
1.1. Вплив супутніх захворювань на перебіг ішемічної хвороби серця	35
1.2. Фізіологічні засади тромбоцитарного гемостазу і роль антиагрегантів при ІХС та коморбідній патології	38
1.3. Нові алгоритми і тактика лікування ІХС в поєднанні з іншими захворюваннями на фоні ЧКВ.	48
1.3.1. Модуляція ПАТТ: некерована та керована деескалація. Монотерапія інгібіторами P2Y12	
1.3.2. Застосування подвійної антитромбоцитарної терапії після стентування коронарних артерій	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	59
2.1. Характеристика досліджуваних пацієнтів	59
2.2. Дизайн дослідження	67
2.3. Методи обстеження	68
2.4. Статистична обробка даних	72
РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИБОРУ АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ	74
3.1. Зміни функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом до процедури черезшкірного коронарного втручання на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії	74
3.2. Зміни функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до процедури процедури черезшкірного коронарного втручання на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії	80
3.3. Зміни тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами після інтервенційного втручання	85



РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ СУПУТНЬОЇ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА СТАН	92
ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТА	
ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ	
4.1. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих після перенесеної	92
COVID-19 інфекції	
4.2. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з цукровим	95
діабетом 2-го типу	
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПАТТ У РІЧНОМУ	100
СПОСТЕРЕЖЕННІ	
5.1. Аналіз показників активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів на	100
фоні подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж 12-ти місяців	
5.2. Несприятливі серцево-судинні події впродовж річного спостереження та	103
прогнозування ризику у хворих з ішемічною хворобою серця	
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	111
ВИСНОВКИ	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	123
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124
ДОДАТКИ	149

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

AA	– arachidonic acid
ADP	– adenosine diphosphate
NPV	– прогностичність негативного результату тесту
PPV	– прогностичність позитивного
Se	– чутливість результату тесту
Sp	– специфічність результату тесту
АГ	– артеріальна гіпертензія
АК	– арахідонова кислота
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
АФД	– аденозиндифосфат
ССП	– серцево-судинні події
ГКС	– гострий коронарний синдром
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровобігу
ДІ	– довірчий інтервал
ІМ	– інфаркт міокарда
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
К	– клопідогрель
КАГ	– коронароангіографія
ПААТ	– подвійна антитромбоцитарна терапія
СПа	– спонтанна агрегація тромбоцитів
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
Т	– тикагрелор
ФП	– фібриляція передсердь
ХКС	– хронічний коронарний синдром
ЦД 2 типу	– цукровий діабет 2 типу
ЧКВ	– черезшкірне коронарне втручання

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Мультиморбідність неінфекційних захворювань є складною глобальною проблемою охорони здоров'я і потребує підходу до вирішення [92]. Механізми, що лежать в основі розвитку мультизахворюваності, пов'язані зі старінням та соціально-економічною депривацією. Незважаючи на кількість досліджень, пов'язаних із вивченням коморбідності, досі не має уніфікованої доказової бази відносно тактики ведення таких пацієнтів [138].

Неінфекційні захворювання, такі як цукровий діабет, рак і хвороби серця, у сукупності є причиною більше 80% усіх випадків смерті у світі. Відомо, що центральне місце у розвитку коморбідності належить саме серцево-судинним захворюванням, які досі залишаються основними причинами інвалідності та високої смертності в Україні. Щорічно помирає 17,9 мільйонів осіб від хвороби системи кровообігу, що є найбільшою часткою серед згаданих вище захворювань. На другому місці онкологія (9 млн. випадків), респіраторні хвороби (3,9 млн.) і цукровий діабет (1,6 млн.). Найбільш поширеною формою діабету з інсулінорезистентністю та відносним дефіцитом інсуліну є 2 тип [36]. Однак, пандемія COVID-19 теж суттєво вплинула на загальний стан смертності у світі. Згідно з прогнозами United Nations Development programme, через пандемію COVID-19 уперше за останні 30 років розпочалася деградація глобального людського потенціалу – сукупного показника здоров'я, освіти і доходу. Коронавірус, звісно ж, ускладнив становище: визнається, що сьогодні панує не просто пандемія COVID-19, а синдемія, тобто одночасне поширення інфекційної патології та неінфекційних захворювань [3].

Атеросклеротичні зміни у судинній стінці стають причиною порушення гомеостатичної рівноваги усього організму. Тісний зв'язок між ЦД 2 типу та атеросклерозом добре встановлений. Однак, частіше в науковому світі побутує термін діабетичний атерогенез, який характеризується інфільтрацією клітин запалення, активацією макрофагів, і гіперактивністю тромбоцитів, а також дисфункціональними ендотеліальними і ендотеліально-мезенхімальними клітинами і це все посилюється атерогенною дисліпідемією [58, 62, 91, 124].

З іншої сторони – інфекція та продукти ендogenous мікробіому можуть модулювати атеросклероз та його ускладнення, викликаючи місцеві та системні реакції [98].

Відповідь організму, викликана інфекцією, може спровокувати ускладнення атеросклерозу або посилити їх наслідки, оскільки збільшується потреба міокарда в кисні, зменшується доступність поживних речовин, а це все сприяє утворенню тромбів і порушує ендogenous фібринолітичну систему. Зокрема, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця зниження постачання кисню через гіпоксемію може сприяти розвитку гострих коронарних синдромів [43].

Імуноопосередковане запалення при COVID-19 і стійка противірусна імунна відповідь викликає гіперзапальну реакцію (цитокінетичний шторм), що спричиняє пошкодження клітин, гіперкоагуляцію та розвиток коронарного мікросудинного тромбозу [69]. Дифузне пошкодження ендотелію – як прямий наслідок залучення вірусу SARS-CoV-2, спричиняє розрив коронарної бляшки [162]. Це і стало викликом до використання можливих комбінацій препаратів, які б супроводжувались зниженням первинної кінцевої точки серцево-судинних подій. Стратегії вибору антитромбоцитарних лікарських засобів у пацієнтів з ІХС досі є предметом дискусії.

Нові підходи вибору антиагрегантів намагаються збалансувати час, переваги та ризику для пацієнтів. Короткотривала ПАТТ тривалістю 3-6 або навіть 1 місяць у пацієнтів із високим ризиком кровотечі є еквівалентним з точки зору ефективності та результативності порівняно з довготривалою для пацієнтів, які перенесли ЧКВ в умовах ГКС. Тривалість ПАТТ понад 12 місяців зменшує тромбоз стента, серйозні несприятливі серцево-судинні події та частоту інфаркту міокарда, але підвищує ризик кровотечі. Пацієнтам зі стабільною ішемічною хворобою серця збільшення тривалості ПАТТ не приносить значної користі щодо зменшення інсульту, інфаркту міокарда або серцево-судинної смерті. Тикагрелор і аспірин зменшують ССП при стабільній ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом, але мають більший ризик кровотечі. Тривалість антиагрегантної терапії у хворих на ФП після ЧКВ залежить від індивідуальних особливостей і ризику кровотечі.

Антитромбоцитарна терапія має вирішальне значення і для коронарного шунтування. Перевага віддається монотерапії АСК. Пацієнти з транзиторною ішемічною атакою або інсультом отримують користь поєднання АСК і клопідогрелю, ніж АСК окремо. Стійкість до ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю створює додатковий ризик ССП та інсульту. Вибір і тривалість антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями потребує ретельного розгляду як результатів ефективності так і безпеки. Застосування комбінації препаратів може надати додаткові переваги, але їх слід порівняти з ризиком кровотечі [163].

Саме тому, незважаючи на численні дослідження та клінічні випробування, оптимізація вибору антиагрегантної терапії в поліморбідних пацієнтів з факторами ризику залишають прогалини в синтезі наявних знань з цього питання [54, 111]. Клінічні сценарії вибору вимірювання мультиморбідності, факторів ризику, демографічні та соціально-економічні аспекти суттєво впливають на якість життя пацієнтів, спричинюючи несприятливі СПП. Тим не менше, дослідження порушень на рівні судинно-тромбоцитарного гемостазу у коморбідних пацієнтів не втрачає актуальності і на сьогоднішній день. Саме тому, вивчення функціональної активності тромбоцитів із виявленням небажаних серцево-судинних наслідків у пацієнтів із супутніми станами на фоні інвазивного втручання сприятиме оптимізуванню використання антитромбоцитарних лікарських засобів.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційну роботу виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Корекція змін тромбоцитарного та плазмового гемостазу у пацієнтів із коронарними синдромами та гіпертонічною хворобою з врахуванням наявності коморбідної патології» (номер держреєстрації 0121U110275).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність діагностики порушень в системі гемокоагуляції та своєчасного прогнозування ймовірних тромботичних ускладнень на підставі дослідження показників тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із гострим

та хронічним коронарними синдромами і коморбідними станами після проведеного стентування.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити стан тромбоцитарного гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом до та після проведення стентування.
2. Вивчити стан функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до та після проведення стентування.
3. Оцінити вплив подвійної антитромбоцитарної терапії (клопідогрель/тикагрелор) у хворих з ІХС на стан тромбоцитарного гемостазу.
4. Вивчити вплив супутнього ЦД 2 типу та перенесеної COVID-19 інфекції на стан тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з ІХС.
5. Проаналізувати ризик розвитку повторних серцево-судинних подій на підставі оцінки стану тромбоцитарного гемостазу в річному періоді спостереження у хворих з ІХС, які перенесли ЧКВ.

**Об'єкт дослідження:** гострий та хронічний коронарні синдроми.

**Предмет дослідження:** діагностична значимість показників тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами.

**Методи дослідження:** клінічні, клініко-анамнестичні, біохімічні (тромбоцитарний гемостаз (лазерна агрегатометрія) – спонтанна агрегація тромбоцитів, індукована агрегація тромбоцитів (АДФ, АК, адреналін, колаген, ристоцетин), математичні і статистичні методи обробки інформації.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше було деталізовано особливості змін активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із різними формами ІХС залежно від режиму антитромбоцитарного лікування, наявності супутнього ЦД та перенесеної коронавірусної інфекції на госпітальному етапі, в перші дні після інвазивного втручання (ЧКВ) та у річному спостереженні. Вперше встановлено, що застосування тикагрелору на фоні АСК призводить до більш вираженого пригнічення як спонтанної, так і індукованої АДФ, АК, адреналіном, колагеном агрегації

тромбоцитів, особливо у пацієнтів із ХКС, які тривалий час перед ЧКВ отримували дану терапію. Вперше детально проведено оцінку впливу COVID-19 на стан судинно-тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів, яким проводилось ЧКВ. Уточнені дані щодо активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ГКС та ХКС із супутнім ЦД 2 типу. Дістало подальшого розвитку вивчення впливу коморбідних станів на частоту виникнення серцево-судинних подій в динаміці річного спостереження, що дозволило встановити чітку асоціацію між перенесеною коронавірусною хворобою та кількістю тромботичних ускладнень, особливо у групі ГКС. Було показано, що найбільшу ефективність у зниженні активності тромбоцитів в річному спостереженні має ПАТТ із застосуванням АСК та тикагрелору, що покращує показник виживання без тромботичних ускладнень.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Отримані в результаті дисертаційного дослідження дані щодо функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з ГКС та ХКС, яким планується ЧКВ дозволяють розробити концептуальний підхід до вибору оптимального режиму антитромбоцитарної терапії з урахуванням особливостей впливу препарату. З метою контролю ризику серцево-судинних ускладнень у найближчий рік після ЧКВ доцільно визначати ступінь спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, оскільки, підвищення цих показників  $>0,81\%$  та  $>68,1\%$  відповідно, збільшує ризик повторних ішемічних подій. У пацієнтів із ГКС та ХКС після проведеного ЧКВ слід враховувати наявність в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби, яка підвищує ризик виникнення тромботичних подій у 3,97 рази, що потребує більш ретельного контролю за проведенням антитромботичного лікування. У пацієнтів з високим тромботичним ризиком перевагу слід надавати ПАТТ в комбінації АСК+Т, що дозволяє збільшити виживаність без серцево-судинних подій у найближчий рік після проведення ЧКВ.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертанткою самостійно розроблено дизайн та планування етапів дослідження, сформульовано мету та завдання. Особистий внесок полягає у підборі

пацієнтів, збирання анамнезу, формування карт обстежуваних з подальшим внесенням у загальну базу даних, проведенні статистичної обробки та аналізу отриманих результатів. За час виконання роботи дисертантка оволоділа методиками та самостійно проводила дослідження з визначенням агрегаційних властивостей тромбоцитів. На основі отриманих даних, автором оформлені відповідні розділи дисертаційної роботи, опубліковані тези та статті. Опубліковані матеріали у співавторстві за темою роботи не були порушені і не містили конфлікту інтересів. Відповідні напрацювання були представлені на міжнародних та національних конференціях. Разом із науковим керівником дисертантка сформулювала висновки та практичні рекомендації.

### **Апробація роботи**

Основні питання, які були внесені у дисертаційну роботу обговорювались на конференціях, конгресах та наукових форумах: науково-практична конференція «Нові вітчизняні та закордонні клінічні настанови в практиці лікарів внутрішньої медицини в умовах пандемії COVID-19» (10.09.2020 р., 16.09.2020 р., 17.09.2020 р., 06.10.2020р., 13.10.2020р., 03.11.2020р., 10.11.2020р.), науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід до лікування внутрішніх хвороб, заснований на нових вітчизняних та закордонних клінічних настановах» (23.02.2021р.), «Актуальні питання впровадження в практику лікарів внутрішньої медицини нових вітчизняних та закордонних клінічних настанов» (26.04.2021р., 03.03.2021р., 27.04.2021р.), XXIII Національний конгрес кардіологів України (20-23.09.2022р.), Всеукраїнська науково-практичній конференція з міжнародною участю «Алгоритми діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста» (22-23.12.2022), Міжнародна міждисциплінарна науково-практична конференція «Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану» (26-28.04.2023), постерна доповідь на 91 Конгресі Європейського товариства атеросклерозу (21-24.05.2023) м. Мангейм Німеччина.



## Публікації

### *Статті у фахових виданнях, затверджених МОН України*

1. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Сало С.В. Гемостазіологічні аспекти черезшкірного коронарного втручання: перипроцедуральні зміни активності тромбоцитарної ланки гемокоагуляції на тлі попередньої подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023. 31(3). С. 36-44.

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/KN045-3644](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/KN045-3644)

2. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом після перенесеної COVID-19 інфекції. Перспективи та інновації науки. 2023. № 13(31). С. 718-726

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-718-726](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726)

3. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з гострим коронарним синдромом після стентування коронарних артерій. Перспективи та інновації науки. 2023. № 14(32). С. 1000-1006

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1000-1006](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1000-1006)

4. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Вплив супутнього цукрового діабету на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами. Перспективи та інновації науки. 2023. № 15(33). С. 1130-1138

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)

### *Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

#### *Тези виступів на конференціях:*

1. Козачишин, Н., Нетяженко, В., & Пленова, О. (2023). Вплив подвійної антитромботичної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ІХС. *Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану*, С 331-333.

2. Kozachyshyn, N., Netiazhenko, V., & Plenova, O. (2023). Characteristics of changes in the functional activity of platelets in patients with ACS using different regimes of antiplatelet treatment. *Atherosclerosis*, 379, S173-S174.

**Структура і обсяг дисертації.** Загальний обсяг дисертаційної роботи становить 152 сторінки. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, 2 додатків. Список використаних джерел налічує 182 посилання. Роботу ілюстровано 16 рисунками та 24 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Вплив супутніх захворювань на перебіг ішемічної хвороби серця

На сьогоднішній день захворювання втрачаючи свій мононозологічний характер і набувають статусу коморбідності. Наявність двох або більше хронічних неінфекційних захворювань неухильно зростає в країнах із низьким і середнім рівнем доходів. Пацієнти з мультиморбідністю стикаються з ризиком передчасної смертності, інвалідності та зниженням якості життя [54]. Виділення коморбідних станів базується з підрахунку списків хронічних захворювань або «зваженого індексу» мультиморбідності [111].

Найбільш вивченими і обґрунтованими залишаються поєднання найпоширеніших захворювань ІХС із АГ, ФП, та ЦД. Випадки останнього зростають через збільшення кількості населення, вік, урбанізацію, ожиріння та гіподинамію [59]. Поширеність ЦД в усьому світі становить 10,5% (537 мільйонів людей), згідно з атласним звітом IDF (Міжнародної діабетичної федерації) від 2021 [143]. Однак, серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною захворюваності та смертності в цій популяції. За прогнозом ВООЗ до 2030 року основними причинами смерті стануть хвороби серця та інсульти, що становитиме близько 23,3 млн. осіб [44].

Ішемічна хвороба серця або ж коронарна хвороба згідно останніми даними ESC поділяється на гострі та хронічні коронарні синдроми і включає всі стани пов'язані із ішемічними проявами, незалежно від механізму виникнення. Гострий коронарний синдром характеризується невідповідністю між пропозицією та потребою в коронарному кровотоці, а це і є причиною ішемії міокарда. Загалом, в цю групу захворювань входить інфаркт міокарда з підйомом ST (STEMI) і без підйому ST (NSTEMI-ACS), куди відносять не-STEMI та нестабільну стенокардію, відповідно до наявності або відсутності некрозу кардіоміоцитів, підтвердженого аномальними біомаркерами сироватки [149].

Хронічний коронарний синдром має декілька клінічних сценаріїв: пацієнти з підозрою на ІХС та «стабільними» ангінозними симптомами та/або задишкою; хворі із новою появою серцевої недостатності (СН) або дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і підозрою на ІХС; безсимптомні та симптоматичні пацієнти зі стабілізацією симптомів <1 року після ГКС або пацієнти з нещодавньою реваскуляризацією; безсимптомні та симптоматичні пацієнти понад 1 рік після первинної діагностики або реваскуляризації; пацієнтів зі стенокардією та підозрою на вазоспастичні або мікросудинні захворювання; безсимптомні суб'єкти, у яких ІХС виявлено під час скринінгу [83].

Поряд із ІХС, однією із неінфекційних епідемій вважається ЦД 2 типу. Незважаючи на успіхи інтервенційних методів та підібраної медикаментозної терапії, когорта пацієнтів з даним захворюванням, має несприятливі наслідки для життя. Стратегії реваскуляризації міокарда залишаються одним із ефективних засобів лікування цієї групи [19, 44, 156]. Наявні дані свідчать на користь аортокоронарного шунтування як лікування вибору у пацієнтів із цукровим діабетом і багатосудинним ураженням, однак, зростає кількість пацієнтів, яким проводять ЧКВ з імплантацією стент-системи з лікарським покриттям при складних захворюваннях, включаючи стеноз лівої коронарної артерії. Все ж таки, залишається значна частина пацієнтів із підвищеним хірургічним ризиком [109].

У 26 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких оцінювали вплив хронічної хвороби нирок та ЦД на прогноз у жінок після імплантації стентів із покриттям, встановлено, що поєднана наявність як ураження нирок так і ЦД пов'язана з вищим ризиком комбінованої смерті або ІМ та будь-якого вторинного результату, тоді як окремо кожен стан був пов'язаний зі збільшенням смерті від усіх причин та серцевої смерті [139].

Результати декількох тривалих досліджень популяційних когорт із діабетом і переддіабетом, включаючи Фремінгемське дослідження серця показали у два-чотири рази підвищений ризик серцевої недостатності серед чоловіків і жінок з діабетом або переддіабетом порівняно з тими, що без них [77, 148]. ЦД 2 типу був незалежним

фактором ризику розвитку серцевої недостатності протягом середнього 5,5-річного періоду спостереження [53].

Справжньою і однією з найактуальніших глобальних проблем охорони здоров'я стала коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19). Незважаючи на зниження рівня епідемії, інфекція SARS-CoV-2 викликає атеротромбоз множинних судинних ділянок, шляхом одночасного ураження церебрального, коронарного та периферичного судинного русла. Дані в літературі підкреслюють, що вірус викликає перебільшену імунну відповідь, яка сумуючись із цитопатичною дією вірулентних частин, може спричинити пошкодження ендотелію та протромботичну дисрегуляцію гемостазу. Це призводить до вищої частоти симптоматичного та підтвердженого венозного тромбозу та емболії легеневої артерії, особливо в центральній, частковій або сегментарній легеневій артерії при COVID-19. Даних за ураження міокарда виявлено у 7%-17% пацієнтів, госпіталізованих з інфекцією SARS-CoV-2, і у 22%-31% у відділеннях інтенсивної терапії. У пацієнтів з COVID-19 показана більша частота інсультів і більш серйозні форми захворювання периферичних артерій [48]. Запальний процес загострюється в хворих з артеріальною гіпертензією, іншими серцево-судинними захворюваннями та ожирінням, які пов'язані з гіперреактивністю тромбоцитів на початковому рівні. Присутність цих факторів ризику безпосередньо пов'язана із запальними та гіперкоагуляційними станами, які через підвищення рівня факторів згортання крові, зниження фібринолізу, ендотеліальної дисфункції та гіперреактивності тромбоцитів, можуть стати причиною розвитку ССП. Пацієнти з метаболічним синдромом мають гірший результат і значно підвищений ризик цукрового діабету, ішемічної хвороби серця та ішемічного інсульту і страждають від більш серйозних ускладнень COVID-19 [52,117].

Значна частина тих, хто подолав гостру форму COVID-19, після одужання продовжує відчувати симптоми фізичного, психологічного чи когнітивного характеру [28].

## 1.2. Фізіологічні засади тромбоцитарного гемостазу і роль антиагрегантів при ІХС та коморбідній патології

Регуляція системи тромбоцитарного гемостазу здійснюється на молекулярному рівні завдяки тромбоцитам. Функція останніх спрямована на мінімізацію крововтрати шляхом утворення разом із фібрином гемостатичної пробки після пошкодження судин [75]. На своїй поверхні тромбоцити містять численні рецептори. Активація тромбоцитів відбувається через три послідовні процеси: адгезію, активацію та агрегацію. Адгезія до субендотеліального матриксу здійснюється при руйнуванні ендотелію в судинах. Двома важливими білками, які сприяють адгезії та активації тромбоцитів є фактор фон Віллебранда і колаген [120].

Тромбоцити стабілізуються, коли вони прилипають до VWF через другий рецептор, GPIIb/IIIa і до рецепторів колагену GPIa/IIa і GPVI. Передача сигналів через ці рецептори, яка включає кілька малих G-білкових регуляторів, SRC-сімейства кінази і серин/треонін протеїнкінази, призводить до активації фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) і PLC $\gamma$  з наступним вивільненням Ca<sup>2+</sup> [174]. Ca<sup>2+</sup> і залежна від протеїнкінази активація цитозольної фосфоліпази A2 в активованих тромбоцитах призводить до синтезу та секреції тромбоксану A2 (TXA2) через вивільнення арахідонової кислоти з мембранних гліцерофосфоліпідів і перетворення в TXA2 послідовним шляхом. Дія циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) і TXA2-синтази у свою чергу, активує тромбоцити аутокринним і паракринним способом через рецептор тромбоксану (TP). Активація TP стимулює PLC $\beta$  через білки G $\alpha_q$ , індукуючи вивільнення Ca<sup>2+</sup> у цитоплазму та спричинюючи її взаємодію з білками G $\alpha_{12/13}$ . Він також запускає активацію Rho-асоційованої протеїнкінази, яка бере участь у зміні форми та розповсюдженні тромбоцитів. Окрім потужного активатора тромбоцитів, TXA2 має значний вазоконстрикторний ефект [97].

Тромбоцити людини містять три типи запасних гранул:  $\alpha$ -гранули, щільні гранули та лізосоми. Щільні гранули містять невеликі молекули, такі як АДФ, АТФ, серотонін, Ca<sup>2+</sup>, пірофосфат і поліфосфат, а також лізосомальні мембранні білки CD63 і асоційовані з лізосомами мембранні білки 1 і 2 [73, 129]. Після активації

тромбоцити виділяють свій гранульований вміст, включаючи АДФ, який діє як розчинний агоніст, зв'язуючись із двома пуринергічними рецепторами на тромбоцитах, що складається з одного поліпептидного ланцюга із семи трансмембранних  $\alpha$ -спіралей, P2Y<sub>1</sub> і P2Y<sub>12</sub>. P2Y<sub>1</sub> асоціюється з G $\alpha_q$ , щоб регулювати зміну форми тромбоцитів і індукувати початкову слабку тимчасову фазу агрегації [16]. P2Y<sub>12</sub> є G $\alpha_i$ -білково-зчепленим рецептором. Його активація пригнічує G $\alpha_i$ , опосередковану аденілатциклазою передачу сигналів, таким чином знижуючи рівень цАМФ, і стимулює фосфоінозитид-3-кіназу через білковий комплекс G $\beta\gamma$ , що зрештою призводить до активації тромбоцитів. АДФ гідролізується до АМФ CD39, присутнім на поверхні ендотеліальних клітин, а потім до аденозину CD73. Аденозин стимулює поверхневі рецептори тромбоцитів, які активують аденілатциклазу, підвищуючи рівень цАМФ у тромбоцитах, що призводить до інгібування тромбоцитів. Частина позаклітинного аденозину проникає в еритроцити та тромбоцити через пов'язаний з мембраною канал, рівноважний транспортер нуклеозидів типу 1, щоб запобігти надмірному інгібуванню тромбоцитів [97]. Таким чином, в результаті активації тромбоцитів вивільнення тромбоцитарних гранул, опосередковане GPVI, є причиною збільшення активаторів тромбоцитів, таких як АДФ (аденозиндифосфат; щільні  $\delta$ -гранули), vWF ( $\alpha$ -гранули, на додаток до vWF з ендотеліальних клітин) і тромбоксан A<sub>2</sub>, який може активувати інші сусідні тромбоцити [88].

Рецептори P2Y, які пов'язані з G-білком (GPCR) для позаклітинних нуклеотидів мають декілька різновидів. Існує вісім підтипів рецепторів P2Y (P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub>, P2Y<sub>4</sub>, P2Y<sub>6</sub>, P2Y<sub>11</sub>, P2Y<sub>12</sub>, P2Y<sub>13</sub> і P2Y<sub>14</sub>). АДФ-індукована агрегація тромбоцитів опосередковується рецепторами P2Y<sub>1</sub> і P2Y<sub>12</sub>. Деякі сполуки або їх активні метаболіти знижують індуковану АДФ агрегацію тромбоцитів шляхом блокування рецептора P2Y<sub>12</sub>. До них відносяться активні метаболіти тієнопіридинових сполук клопідогрель і прасугрель, нуклеозидний аналог тікагрелор і нуклеотидний аналог кангрелор [165].

Аспірин все ще вважається «основним засобом» для лікування гострого або хронічного коронарного синдрому, до якого додають додаткові антиагреганти, коли необхідний більш інтенсивний ефект. Його антитромботична дія заснована на ацетилюванні тромбоцитарної циклооксигенази (ЦОГ), що інгібує шлях тромбоксану A2 в той час як інгібітори P2Y<sub>12</sub> блокують інший шлях активації тромбоцитів [56, 118]. Три нуклеотидні рецептори (відомі разом як рецептори P2), а саме P2X<sub>1</sub>, P2Y<sub>1</sub> і P2Y<sub>12</sub>, подібно як ключ до замка мають безпосередній зв'язок з АДФ, що вивільняється після активації тромбоцитів із щільних гранул, де він зберігається у високих концентраціях; активація тромбоцитів ініціюється P2Y<sub>1</sub> рецептором і вимагає P2Y<sub>12</sub> для посилення і підтримки процесу; у разі блокади P2Y<sub>12</sub> рецептор, P2Y<sub>1</sub> опосередковує невелику та швидко оборотну агрегацію тромбоцитів, викликаючи посилення дегрануляції тромбоцитів і продукцію тромбоксану, а також подовжену агрегацію [140]. Оральний P2Y<sub>12</sub> включають оборотні (тикагрелор) або необоротні (клопідогрель і прасугрель) агенти, які блокують зв'язування АДФ з P2Y<sub>12</sub> рецептор (наприклад, клопідогрель і прасугрель) або АДФ-індуковану трансдукцію сигналу (наприклад, тикагрелор) [141]. Схвалені на даний момент пероральні інгібітори P2Y<sub>12</sub> можна класифікувати на основі потужності та послідовності інгібування тромбоцитів у сильнодіючих (прасугрель, тикагрелор) і недіючих (клопідогрель) агентів [133].

Тієнопіридин другого покоління клопідогрель набув клінічного використання у 1997 році [79]. З того часу, його все частіше призначають як пероральний, необоротний, конкурентний антагоніст рецептора P2Y<sub>12</sub>. Клопідогрель вводиться перорально та всмоктується з просвіту кишечника через АТФ-залежний кишковий транспортер Р-глікопротеїн, який кодується геном ABCB1. Його призначають у навантажувальній 300–600 мг і добовій підтримуючій дозі 75 мг [20, 71, 74, 116]. Максимальний антитромбоцитарний ефект досягається протягом 6-8 годин при дозі 300 мг, та протягом 2-4 годин при 600 мг. Біодоступність перевищує 50%, інтенсивно метаболізується (85%) до фармакологічно неактивного SR26334 через кишкову карбоксилестеразу 1 і виводиться із сечею та калом. Решта 15 % метаболізуються



ферментами оксидаз з CYP спочатку до 2-оксо-клопідогрелю (через CYP2C19, 1A2 та 2B6), а потім до активного метаболіту (R130964 та CYP2C19) [167]. Активний метаболіт ковалентно зв'язує рецептор P2Y<sub>12</sub> і необоротно та швидко пригнічує АДФ-залежну активацію та агрегацію тромбоцитів [65]. Серед вищезазначених ферментів саме CYP2C19 бере найбільшу участь у біоконверсії клопідогрелю як на першому етапі (45%), так і на другому (21%). Час до початку дії після ударної дози становить приблизно 2–6 годин, тоді як час до стаціонарного інгібування тромбоцитів після підтримуючої дози – приблизно п'ять днів. Час до відновлення функції тромбоцитів становить сім днів, тоді як його пропонується припинити за п'ять днів до операції за винятком тих випадків, коли слід розглянути два додаткових дні без терапії клопідогрелем [69].

До 10% пацієнтів мають повторні ішемічні події через 12 місяців після ГКС, незважаючи на те, що вони отримували ПАТТ, що поєднує аспірин і клопідогрель [166]. Крім того, 4–34% пацієнтів, які отримують клопідогрель, продовжують демонструвати високу реактивність тромбоцитів під час лікування [151, 166]. Ці виклики призвели до розробки тієнопіридину третього покоління – ще одного проліку прасугрелю. Його активний метаболіт необоротно та конкурентно пригнічує АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів швидше, стабільніше та більшою мірою, ніж клопідогрель [146]. Прасугрель призначають у навантажувальній дозі 60 мг, добовій підтримуючій дозі – 10 мг [74, 116, 145]. На відміну від клопідогрелю, його абсорбція не сильно залежить від активності P-гр, а біодоступність перевищує 75% [151]. Після всмоктування неактивний прасугрель гідролізується до тіолактонового метаболіту R-95913 естеразою CES2, яка переважно експресується в кишечнику. Потім R-95913 метаболізується до активного метаболіту R-138727 з одноетапною активацією за участю CYP450 через CYP2B6 і 3A4, що може пояснити частково швидку біодоступність активного метаболіту прасугрелю [37, 57, 84]. Оскільки, прасугрель менше залежить від метаболізму, опосередкованого CYP, він викликає меншу варіабельність відповіді, ніж клопідогрель. Період напіввиведення становить приблизно 4 години, а його активного метаболіту 30–60 хвилин. Час до початку дії

оцінюється приблизно через 30 хвилин після ударної дози. Час до рівноважного інгібування тромбоцитів після підтримуючої дози становить приблизно три дні, а час до відновлення функції тромбоцитів становить сім-десять днів [57]. Якщо перед процедурою показано припинення антиагрегантної терапії, пропонується останній прийом прасугрелю за сім днів до операції [69]. Тикагрелор і кангрелор належать до нового покоління оборотних антагоністів рецепторів P2Y<sub>12</sub>. Тикагрелор — пероральний аналог АТФ (циклопентил-тріазоло-піримідин), який зв'язує рецептор P2Y<sub>12</sub> у місці, відмінному від АДФ. На відміну від клопідогрелю та прасугрелю, тикагрелор не потребує метаболічної активації та досягає швидшого, потужнішого та більш передбачуваного антитромбоцитарного ефекту, ніж клопідогрель [173]. Крім того, тикагрелор пригнічує зворотне захоплення аденозину через транспортер в еритроцитах і тромбоцитах, що може покращити його антитромбоцитарний ефект [178]. Тикагрелор дуже швидко всмоктується з просвіту кишечника і після цього одразу виникає прямий антитромбоцитарний ефект [173]. Початок антиагрегантної дії препарату після навантажувальної дози становить 30 хв, а період напіввиведення 7–9 годин. Час до рівноважного пригнічення тромбоцитів після підтримуючої дози становить менше п'яти днів, а час до відновлення функції тромбоцитів приблизно 3–5 днів. Якщо пацієнтам планується оперативне втручання, то останній прийом слід призначати не пізніше, ніж за 5 днів [69]. Згідно рекомендацій ESC час без прийому тикагрелору можна скоротити до трьох днів, особливо перед оперативними втручаннями на серці [116]. Кангрелор позиціонує як аналог АТФ для внутрішньовенного введення, який оборотно інгібує рецептор P2Y<sub>12</sub>. Його період напіврозпаду складає всього 3-6 хв, і має швидкий початок, що обумовлено компенсацією ефектів. Це в свою чергу дозволяє в короткі терміни, навіть, до 1 години відновити функцію тромбоцитів. [173]. Режим дозування кангрелору у пацієнтів з ГКС становить 30 мкг/кг внутрішньовенно болюсно (вводиться менш ніж за 1 хвилину), після чого негайно слід проводити внутрішньовенну інфузію 4 мкг/кг/хв протягом принаймні 2 годин або всього періоду ЧКВ. [173]. Така тактика є рекомендованою для пацієнтів з ГКС, які не отримували попереднього

перорального антагоніста рецептора P2Y<sub>12</sub> і яким проводиться термінове ЧКВ або тих, кому потрібна заміна ПАТТ перед оперативним втручанням [84, 103]. Він може бути оптимальним антиагрегантом у пацієнтів, які потребують негайного пригнічення тромбоцитів [113]. Інгібітори GPIIb/IIIa як внутрішньовенні антиагреганти блокують дію фібриногену та VWF з GPs на поверхні тромбоцитів. Вони використовуються за для того, щоб забезпечити швидке пригнічення агрегації тромбоцитів і знизити ризик ішемічних ускладнень пов'язаних з ГКС. Тирофібан є непептидним похідним тирозину, що імітує послідовність зв'язування фібриногену в GPIIb/IIIa, а ептифібатида є циклічним гептапептидом отриманим з білка, знайденого в отруті гримучих змій, який також імітує послідовність, що зв'язує фібриноген. Обидва є малими молекулами, діючи як потужні антиагреганти [160]. Ептифібатида вводять болюсно 180 мкг/кг (іще 180 мкг/кг пізніше, якщо пацієнту виконується ЧКВ) та інфузію 2 мкг/кг/хв (протягом 18 годин), а тирофібан вводять болюсно 25 мкг/кг (протягом 3 хв.) з наступною інфузією 0,15 мкг/кг/хв (до 18 год) [172]. Їх період напіврозпаду становить 2,5 та 2 години, а час до рівноважного інгібування тромбоцитів  $\leq 15$  хвилин та 20–40 хвилин відповідно. Період відновлення функції тромбоцитів становить 4–8 годин після припинення інфузії ептифібатида та тирофібану [83].

На теперешній день актуальним залишається проблема нечутливості до антиагрегантів, зокрема, до АСК становить від 6 %, до 47%, при використанні клопідогрелю до 30%, до тикагрелору 3-15%, а прасугрелю 0-3% [169]. Значення як високої, так і низької реактивності тромбоцитів є доволі актуальним питанням у пацієнтів з інвазивною стратегією лікування.

Фармакодинамічна ефективність за даними функціональної активності тромбоцитів дозволяє оцінити віддалені наслідки серцево-судинних подій. Крім того, виникнення гострих серцево-судинних ситуацій на тлі терапії АСК є прогностично несприятливим фактором і супроводжується більш високим ризиком ускладнень [2].

Дослідження резистентності до антитромбоцитарних препаратів пов'язана як із теоретичним так і патогенетичним механізмом, спрямованому на запобіганні розвитку тромботичних ускладнень [13].

Повторні тромботичні події виникають у кожного 10-го пацієнта протягом першого року після ГКС, незважаючи на лікування найпотужнішою антитромбоцитарною терапією. Завдяки останнім досягненням у розумінні утворення тромбу відомо, що тромботична відповідь, яка регулює ріст так званого зовнішнього шару тромбу, що в першу чергу включає тромбоцити в нижчих станах активації, залучення яких є менш чутливим до стандартної антитромбоцитарної терапії. [104]. Однак ті тромбоцити, які розташовані поблизу місця ушкодження артерії, повністю активуються розчинними агоністами, такими як ТХА2, АДФ і тромбін, і тому є більш чутливими до доступних на даний момент антиагрегантів. Проблема полягає в тому, що хоча очікується, що нові антиагреганти спричинять меншу кровотечу, вони не повинні виявляти зниженої антитромботичної активності. На відміну від більшості доступних на даний момент антитромбоцитарних препаратів, які пов'язані з агрегацією тромбоцитів, нові препарати, що розробляються, часто спрямовані проти інших процесів активації тромбоцитів, таких як адгезія, передача сигналів і прокоагулянтна активність.

Селатогрель, новий антагоніст рецептора P2Y<sub>12</sub>, був оцінений у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Він швидко всмоктувався після підшкірного введення та досягав максимальної концентрації в плазмі через 30 хвилин після одноразової ін'єкції, таким чином забезпечуючи швидке, потужне та послідовне інгібування тромбоцитарного P2Y<sub>12</sub>, яке тривало  $\geq 8$  годин і було оборотним протягом 24 годин. Це було оцінено в невеликому дослідженні (n=47), яке включало гострий NSTEMI та пацієнтів з STEMI. Загалом у 90% пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігалось глибоке інгібування тромбоцитів, опосередковане P2Y<sub>12</sub> через 30 хвилин після ін'єкції селатогрелю 8 або 16 мг [137]. Цей препарат може відкрити багатообіцяючий новий шлях самостійного застосування антагоніста рецептора P2Y<sub>12</sub> пацієнтам на ранній стадії після появи симптомів інфаркту

міокарда, що спрямоване на скорочення часу ішемії та на обмеження розміру необоротного пошкодження міокарда. Необхідні подальші дослідження для оцінки клінічної ефективності та безпеки такого нового підходу в гострих ситуаціях, де бажано швидке пригнічення тромбоцитів, як, наприклад, у пацієнтів з ГКС [141].

Два інших нових високопотужних інгібітора P2Y<sub>12</sub> AZD1283 і SAR216471 знаходяться в стадії розробки [21].

Тромбоцити, незважаючи на те, що без'ядерні, вважаються важливими клітинними компонентами, які беруть участь як у ініціації, так і в прогресуванні атеросклерозу, особливо атеротромботичних наслідках [78]. ЦД 2 типу модулює функцію тромбоцитів, що призводить до їх підвищеної активації, агрегації, адгезії та утворення тромбу [122,123,125]. Було запропоновано, що різні механізми відповідають за спричинену діабетом гіперактивність тромбоцитів, включаючи змінений гомеостаз кальцію з надмірною активацією кальпаїну, активованої кальцієм цистеїнової протеази, аномальну експресію рецепторів поверхневого глікопротеїну та молекул адгезії та посилене зв'язування фібриногену [78]. Варто зазначити, що тромбоцити є багатим джерелом мікро РНК і функціонуючих білків, які дозволяють їм перетворювати пре-міРНК в зрілі мікроРНК [55]. Крім того, тромбоцити вивільняють велику кількість мікроРНК у формі мікровезикул [122,123]. Відповідно, тромбоцитарно-специфічні мікроРНК можуть сприяти зв'язку між тромбоцитами та іншими імунними та судинними клітинами.

Однією з найбільш ретельно вивчених мікроРНК щодо гіперактивності тромбоцитів за умов гіперглікемії є мікроРНК-223 разом із мікроРНК-126, мікроРНК-140 та мікроРНК-26b, чия експресія знижена як у тромбоцитах, так і в мегакаріюцитах пацієнтів із ЦД 2 типу. Крім того, виявилось, що змінена експресія мікроРНК-223 і мікроРНК-26b, мікроРНК-140 тромбоцитів призводить до підвищення рівня мРНК і білка рецептора P2Y<sub>12</sub> і P-селектину, відомого як маркер гіперактивності тромбоцитів [55]. Дослідження ролі мікроРНК-223 у функції тромбоцитів при цукровому діабеті виявило зниження активності і меншу кількість зрілого мікроРНК-223 [55].

Слід зазначити, що рівні мікроРНК-126 у плазмі були підвищені при ЦД 2-го типу і прямо корелювали з розчинним Р-селектином. Однак виявилось, що введення аспірину в цій групі призвело до подальшого зниження реактивності тромбоцитів і зниження miR-126 [51]. Тому дослідники припустили, що інші мікроРНК, збагачені тромбоцитами, такі як мікроРНК-16, мікроРНК-223 і мікроРНК-423, можуть вивільнятися з активованих тромбоцитів у кровообіг подібним чином [51]. Нещодавні дослідження показали, що у пацієнтів із ЦД також спостерігається значно знижена експресія miR-30c, що походить із тромбоцитів, і відновлення її до бажаного рівня призводить до зниження експресії інгібітора активатора плазміногену-1 як мішені, таким чином подовжуючи час до утворення артеріального тромбу [100].

Дослідження на молекулярно-генетичному рівні підкреслюють, що мікроРНК-223, отримана з тромбоцитів, пригнічує проліферацію та диференціацію гладком'язових клітин, зменшуючи бета-рецептор тромбоцитарного фактора росту і безпосередньо націлюючись на рецептор інсуліноподібного фактора росту-1, який потім активує фосфорилування аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази [181]. Однак експресія мікроРНК-223 патологічно знижується при діабеті, а miR-9, miR-125a та miR-322-5p були ідентифіковані як інші мікроРНК, які відіграють ключову роль у механізмах, що визначають фенотип гладком'язових клітин при атеросклерозі [99, 179, 181, 182].

Роль тромбоцитів у тромботичних ускладненнях COVID-19 пояснюється тим, що їхня гіперактивність сприяє розвитку коагулопатії, яка часто спостерігається у даної групи пацієнтів [23].

Оскільки, порушення регуляції гемостазу у пацієнтів з COVID-19 інфекцією все ще залишається актуальною, то і розуміння ролі агреційних властивостей тромбоцитів, дозволяє уникнути небажаних наслідків. Важливість тромбоцитів у опосередкованому вірусною інфекцією тромбозі була встановлена раніше.

SARS-CoV-2 не став винятком. Розуміння взаємодій саме на клітинному рівні стає перспективним і актуальним дослідженням (рис 1).

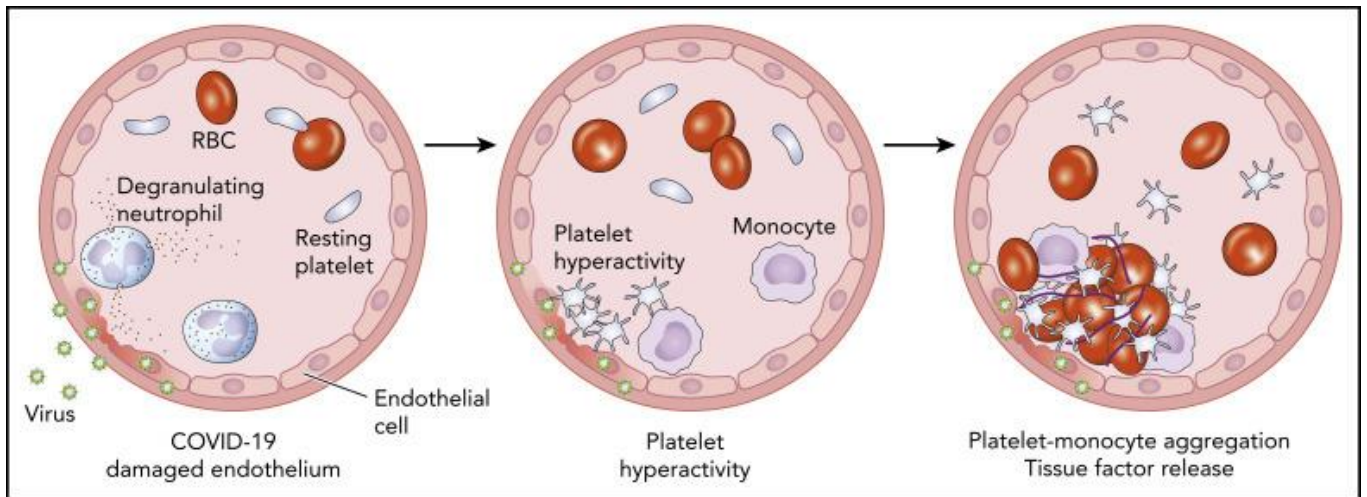


Рис 1.2 Активація тромбоцитів, спричинена COVID-19 [23]

Тромбоцити безпосередньо беруть участь у тромботичних процесах, пов'язаних з COVID-19. Це має чіткі клінічні наслідки для розгляду антиагрегантної терапії для лікування такої когорти хворих. У дослідженні Manne та ін., додавання антитромбоцитарної терапії до лікування пацієнтів із COVID-19 спричинило зниження гіперреактивності тромбоцитів, обумовлених високими дозами аспірину. У дослідженні Hottz та ін. агенти, спрямовані на тромбоцити, включаючи аспірин і клопідогрель, не запобігали індукованому тромбоцитами у моноцитах сигналів, однак антитіла, що нейтралізують анти-P-селектин, через абциксимаб порушували передачу сигналів з тромбоцитів до моноцитів. Ці результати дозволяють припустити, що спрямована блокада P-селектину тромбоцитів або інших ключових шляхів їх активації, може перешкоджати гіперреактивності тромбоцитів, що спостерігається при COVID-19. Оскільки серед пацієнтів із COVID-19 також повідомлялося про помірну частоту кровотечі та тромбоцитопенії, перед призначенням антитромбоцитарної терапії слід враховувати всі ризики застосування відповідних груп препаратів. Роботи присвячені вивченню дії COVID-19 на молекулярному рівні, закладає основу для клінічних випробувань, які оцінюють ефективність антитромбоцитарних препаратів при коагулопатії, спричиненій COVID-19 [23]. Крім того, пацієнти з тяжкою інфекцією SARS-CoV-2 характеризуються високим рівнем фактора фон Віллебранда з подальшим дефіцитом ADAMTS13 і порушенням фібринолізу. Гіперреактивність тромбоцитів, гіперкоагуляція та гіпофібриноліз під

час інфекції SARS-CoV-2 викликають патологічний стан, який називають «імунотромбозапаленням». Таким чином, пандемія COVID-19 викликала дисбаланс і спричинила погіршення перебігу не тільки серцево-судинних захворювань, але й стала пусковим механізмом до розвитку аутоімунних порушень, загостренню супутніх станів, що викликає причинно-наслідковий зв'язок порушень системи гемостазу.

### **1.3. Нові алгоритми і тактика лікування ІХС в поєднанні з іншими захворюваннями на фоні ЧКВ.**

Антитромбоцитарні препарати вважаються основною терапією як для лікування так і для вторинної профілактики після інвазивного втручання із застосування як покритих так і не покритих стентів [15]. За останні десятиліття антиагреганти, головним чином аспірин і антагоністи рецепторів P2Y<sub>12</sub>, значно знизили захворюваність і смертність, пов'язану з артеріальним тромбозом. Їх фармакологічні характеристики, включаючи фармакокінетичні і фармакодинамічні профілі, були ретельно вивчені, і значна кількість клінічних випробувань, що оцінюють їх ефективність і безпеку в різних клінічних умовах, встановила антитромботичну ефективність [75]. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом або під час ЧКВ з приводу хронічного коронарного синдрому було показано, що ПАТТ знижує частоту повторних серйозних серцево-судинних подій порівняно з монотерапією аспірином [63, 119].

#### **1.3.1. Модуляція ПАТТ: некерована та керована деескалація. Монотерапія інгібіторами P2Y<sub>12</sub>**

Протягом десятиліть аспірин є основною терапією для довготривалої вторинної профілактики ішемічних явищ. Нещодавно його беззаперечні переваги були піддані сумніву з кількох причин і в першу чергу – це введення більш потужних антиагрегантів. Однак, впровадження нових антитромбоцитарних препаратів у практику після ЧКВ завжди вимагало довести свою користь на фоні терапії



аспірином, тому їхні індивідуальні ефекти ніколи не були по-справжньому оцінені. [95, 160].

Після ЧКВ, незалежно від того, чи є у пацієнтів хронічний коронарний синдром чи гострий коронарний синдром, початковий курс подвійної антитромбоцитарної терапії з аспірином і P2Y12 інгібітором (зазвичай шість місяців для ХКС та 12 місяців для ГКС) рекомендується з метою мінімізації ризику тромботичних ускладнень [14, 109, 177]. Однак, ПАТТ передає неминучий ризик кровотечі. Важливо відзначити, що ускладнення, пов'язані з кровотечею, негативно впливають на короткостроковий і довгостроковий прогноз, підкреслюючи необхідність стратегій зменшення кровотечі [158]. Хоча скорочення тривалості ПАТТ традиційно полягало в припиненні P2Y12-інгібітора при збереженні монотерапії аспірином, нещодавно з'явилися докази на підтримку припинення прийому аспірину з переходом на монотерапію P2Y12 [31, 33, 152]. Крім того, P2Y12 монотерапія з'являється як стратегія лікування для тривалої вторинної профілактики, галузі, де монотерапія аспірином протягом десятиліть представляла собою стандарт лікування [31, 86 115].

Незважаючи на рекомендації використання ПАТТ із потужним P2Y12 інгібітором (тобто тикагрелором або прасугрелем) в поєднанні з аспірином у пацієнтів з ГКС впродовж 12 місяців не визначається перевага даної комбінації в подальшому. [127]. В гострій фазі після ЧКВ (тобто в перші 30 днів), коли ризик ішемічних подій найвищий, дана тактика є виправданою. Однак, цей ризик зменшується протягом тривалого часу, коли кровотеча зберігається, і пропорційно тривалості та інтенсивності антитромбоцитарної терапії [17]. У результаті дослідники припустили, що деескалаційна терапія, наприклад перехід на менш потужний P2Y12 інгібітор або використання нижчої дози того самого препарату після початкового курсу сильнодіючої ПАТТ зменшить ризик кровотечі без шкоди та безпеки пацієнта [40,46, 80, 135].

Мета-аналіз 11-ти рандомізованих клінічних і 3-ох обсерваційних досліджень, включно з 20 743 пацієнтами, вивчали керовану терапію порівняно зі стандартною, зазначивши значне зниження ризику серйозних серцево-судинних подій, а також

нижчу частоту кровотеч [27]. Однак результати сильно відрізнялися залежно від того, чи була терапія посиленою, що призвело до зменшення ішемічних подій і відсутності збільшення кровотечі, або використовувалась деескалація, що призвело до зменшення кровотечі без збільшення ішемічних подій [27]. Мета-аналіз 15-ти рандомізованих досліджень, що включали декілька різних стратегій, продемонстрував, що деескалація ПАТТ знижує ризик значної або незначної кровотечі порівняно з клопідогрелем, тикагрелором, стандартною та низькою дозою прасугрелю. Також не було змін у складі серцево-судинної смерті, ІМ та інсульту [32]. Інше дослідження, що включало пацієнтів лише з ГКС, підтвердило ці результати за допомогою керованих і некерованих стратегій деескалації [34].

Дослідження TOPIC показало, що у пацієнтів з ГКС зменшився ризик кровотечі без збільшення ішемічних подій при переході з більш потужного P2Y12 інгібітора на клопідогрель через місяць після ЧКВ [42]. Дослідження HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS показало подібні результати зі зменшенням дозування прасугрелю [Kim H]. Зниження дози з 10 мг до 5 мг через місяць після ЧКВ у пацієнтів з ГКС було пов'язано зі значним зменшенням чистих несприятливих клінічних подій, головним чином зумовленим значним зменшенням кровотечі [80]. Незважаючи на те, що результати дослідження є багатообіцяючими, їх неможливо узагальнити, оскільки включало лише пацієнтів зі Східної Азії з різними профілями ризику ішемічної кровотечі та різною реакцією на антитромбоцитарні препарати порівняно із західними популяціями [96]. Незаперечним залишається і той факт, що прасугрель протипоказаний літнім ( $\geq 75$  років) та пацієнтам із масою тіла  $< 60$  кг [80,176].

Дослідження PLATO показало, що більш потужний P2Y12 інгібітор тикагрелор перевершує клопідогрель у зменшенні ішемічних подій через 12 місяців у пацієнтів з ГКС [29,101]. Низька доза ( $< 300$  мг) аспірину була більш ефективною, ніж висока доза ( $\geq 300$  мг) для запобігання ішемічним подіям у поєднанні з тикагрелором. Це підняло питання про те, чи взагалі потрібен аспірин за наявності потужного P2Y12 інгібітори [18, 81]. У дослідженні GLOBAL LEADERS пацієнтам, яким проводили ЧКВ з приводу стабільної ІХС або ГКС детально вивчалось дане питання [68].

Рандомізованих понад 15 000 осіб для монотерапії тикагрелором протягом 23 місяців після 1 місяця ПАТТ або 12 місяців ПАТТ з наступною монотерапією аспірином. Монотерапія тикагрелором не перевершила 12-місячну ПАТТ щодо первинної кінцевої точки смерті від усіх причин та нового ІМ із зубцем Q (3,81% в експерименті проти 4,37% у контролі;  $p = 0,073$ ) і була пов'язана з подібною частотою кровотеч. [68]. GLASSY, допоміжне дослідження GLOBAL LEADERS ( $n = 7585$ ), дало подібні висновки, але вперше показало зниження тромботичних подій (зокрема ІМ) при монотерапії тикагрелором порівняно з аспірином між 1 і 2 роками після ЧКВ [66]. Дослідження SMART CHOICE показало, що монотерапія P2Y12 інгібіторами після 3-місячної ПАТТ була не гіршою за стандартне лікування протягом 12 місяців щодо основних несприятливих серцевих і цереброваскулярних подій, сукупності смерті від усіх причин, інсульту та ІМ [93]. Згідно з попередніми дослідженнями, вони виявили зниження частоти кровотечі, зокрема кровотечі BARC 2-5, але не виявили жодних відмінностей у великій кровотечі [94]. На відміну від випробування GLOBAL LEADERS, SMART CHOICE включав P2Y12 інгібітор з клопідогрелем, що свідчить про його користь як монотерапії. Подібне дослідження STOPDAPT2, яке проводилося в азіатській популяції, виявило, що 1 місяць ПАТТ з подальшою монотерапією клопідогрелем був кращим, ніж 12 місяців ПАТТ у сукупності серцево-судинних подій і кровотеч, в основному зумовлених зменшенням кровотечі [128]. Однак, дослідження включало японських пацієнтів з низьким рівнем ризику з дуже високим рівнем використання внутрішньосудинної візуалізації, тому його узагальненість була поставлена під сумнів. Нещодавно дослідження STOPDAPT-2 ACS – розширення STOPDAPT-2, яке включало лише пацієнтів з ГКС, показало, що 1-місячна ПАТТ з наступною монотерапією клопідогрелем була негіршою щодо чистих побічних ефектів (включаючи кінцеві точки ішемії та кровотечі) у порівнянні зі стандартним ПАТТ [106]. Ці результати були зумовлені значним зниженням частоти серйозних кровотеч, що компенсувалося супутнім збільшенням ішемічних подій. Дослідження TICO додатково вивчало монотерапію тикагрелором у порівнянні з ПАТТ у пацієнтів з ГКС. Незважаючи на те, що частота подій була нижчою, ніж очікувалося,

монотерапія тикагрелором після 3 місяців ПАТТ зменшила частоту чистих несприятливих клінічних подій (сукупність великої кровотечі та несприятливих серцевих і цереброваскулярних подій) [15]. Незважаючи на те, що це дослідження виключало пацієнтів з високим ризиком кровотеч, воно ще більше підтвердило використання монотерапії P2Y12 інгібіторами, що знижує загальний ризик кровотечі.

У дослідженні TWILIGHT досліджували монотерапію тикагрелором після 3-місячної ПАТТ у пацієнтів з високим ризиком, яким проводили ЧКВ. Пацієнти вважалися групою високого ризику ішемії та кровотечі, якщо вони відповідали принаймні одній клінічній та одній ангіографічній ознаці високого ризику. У цьому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів рандомізували для отримання монотерапії тикагрелором або тикагрелором + аспірин протягом 12 місяців після відсутності подій протягом 3-ох місяців після ЧКВ. Показано, що монотерапія тикагрелором знижує частоту первинної кінцевої точки кровотечі без збільшення ішемічних подій [164]. Піданаліз дослідження TWILIGHT, в якому розглядалися пацієнти, які кваліфікуються як високий ризик кровотечі, на основі критеріїв ARC-HBR, показав узгоджені результати з більшим абсолютним зниженням ризику великих кровотеч, що спостерігалось при монотерапії тикагрелором у пацієнтів як з кровотечами так і без них. [69].

Деескалацію антитромбоцитарної терапії можна контролювати за допомогою генетичного тестування або дослідження функції тромбоцитів (ФТ). Хоча для останнього методу розроблено кілька способів, усі вони служать для визначення того, наскільки ефективно тромбоцити зупиняють кровотечу. Вкрай важливим залишається досліджувати залишкову здатність тромбоцитів до агрегації після доз антитромбоцитарної терапії. P2Y12 інгібітори знижують реактивність тромбоцитів; пацієнти з високою реактивністю тромбоцитів, незважаючи на застосування клопідогрелю, повинні продовжувати приймати більш потужні антиагреганти [84, 103]. У результаті вважалось, що ФТ може відігравати певну роль у керуванні ескалацією або деескалацією терапії. У дослідженні TROPICAL-ACS пацієнтів рандомізували на стандартну терапію (12 місяців DAPT з прасугрелем) або

деескалацію на основі результатів ФТ [172]. Експериментальна група отримувала тиждень прасугрель після виписки, потім ще тиждень клопідогрель. ФТ проводили через тиждень після початку лікування клопідогрелем або через 2 тижні після виписки. Якщо у пацієнтів була виявлена висока реактивність тромбоцитів, їм призначали прасугрель, в іншому випадку продовжували приймати клопідогрель. Випробування виявилось не менш ефективним щодо чистої клінічної користі в групі деескалації [173]. Хоча дослідження не було статистично значущим, однак, спостерігалось зменшення випадків кровотечі в групі деескалації порівняно зі стандартним лікуванням.

Змінна реактивність тромбоцитів на клопідогрель може призвести до субоптимального антитромботичного захисту [103]. Втрата функціональних алелей, зокрема алелей CYP2C19\*2 і CYP2C19\*3, була визначена як генетична причина зниження відповіді на клопідогрель і як наслідок пригнічення ефективності [113, 157]. У пацієнтів без втрати цього алеля, клопідогрель виявився таким же ефективним, як і більш потужний P2Y<sub>12</sub> інгібітори [35,168]. У дослідженні POPular Genetics досліджували, чи можна використати цю ідентифікацію гена при виборі ПАТТ для зниження ризику кровотечі та ішемічних подій [40]. Пацієнти були рандомізовані на раннє генетичне тестування або стандартну ПАТТ з тикагрелором або прасугрелем. Пацієнти з втратою функціонального алеля почали приймати тикагрелор або прасугрель, тоді як не носії отримували клопідогрель. Через 12 місяців група, орієнтована на генотип, не поступалася стандартному лікуванню щодо чистих несприятливих клінічних подій і великої кровотечі.

Однак, функціональні тести тромбоцитів не проводяться регулярно або не рекомендується, оскільки не показали стійкої клінічної користі, а генетичне тестування наразі є дорогим. Окрім цього, існує багато інших факторів, які можуть впливати на варіабельність ефективності лікарських засобів [ 81] .

Усі ці метааналізи продемонстрували переваги деескалації, але на даний момент жодне дослідження не вивчало відмінності між терапією деескалації та P2Y<sub>12</sub> монотерапії інгібіторами, що ускладнює розуміння того, яка стратегія є кращою. У

пацієнтів з високим ризиком кровотечі ця терапія залишає по собі багато питань. Незважаючи на це, керована деескалація має очевидні переваги в запобіганні сильної кровотечі, зберігаючи при цьому безпеку продовження терапії ПАТТ [40,46,80].

### **1.3.2. Застосування подвійної антитромбоцитарної терапії після стентування коронарних артерій**

Завдяки останнім досягненням у сфері інтраваскулярної візуалізації та технологій ЧКВ стало безпечною та життєздатною альтернативою хірургічному лікуванню [26, 110, 131]. Стентування уражень лівої гілки коронарної артерії пов'язане з підвищеною частотою ішемічних подій, тому зазвичай потрібна подовжена тривалість ПАТТ [39,47].

Незважаючи на це, значна частина пацієнтів, яким проводять ЧКВ досі мають підвищений ризик кровотечі (із ураженням лівої магістралі чи біфуркаційними ураженнями, яким імплантовано 2 стент-системи 3 або більше судинами ураженнями, загальною довжиною стента >60 мм) [37].

ПАТТ при ЧКВ залишається обмеженим дискусійним питанням. Однак дослідження, в якому взяли участь понад 1000 пацієнтів, яким проводили ЧКВ, показало підвищення рівня смертності та ІМ серед короткої (<12 місяців) проти тривалої (≥12 місяців) ПАТТ [130].

Навпаки, інше дослідження, що включало 500 пацієнтів, які перенесли ЧКВ, показало подібні результати ішемії та кровотечі, незалежно від тривалості ПАТТ [94]. Оскільки ці дослідження були значною мірою недостатніми, нам досі не вистачає переконливих доказів, що підтверджують використання короткого режиму ПАТТ.

Історично склалося так, що профілактика ішемічних подій і підйому сегмента ST мала пріоритет над захистом від кровотечі, що призвело до досліджень схем ПАТТ більше 12 місяців [102]. Крім того, впровадження стентів нового покоління з більш біосумісними полімерами знизило ризик побічних ефектів, пов'язаних зі стентом, таким чином забезпечуючи обґрунтування для коротших схем ПАТТ. Стратегія антитромботичної терапії, яка знижує ризик кровотечі при збереженні ішемічного

захисту, здається найбільш бажаною в сучасній практиці ЧКВ. Збалансування ризиків ішемії та кровотечі стає ще більш складним для пацієнтів із коморбідними станами. Як правило, ці пацієнти мають численні супутні захворювання (ФП, ЦД), які підвищують ризик тромбоемболічних подій. Удосконалення технологій ЧКВ дозволило застосовувати нові стратегії лікування у пацієнтів, яким потрібно скорочувати тривалість ПАТТ або ж зменшення її інтенсивності. Дійсно, імплантація DES, показало, що 1 з кожних 15 пацієнтів мав кровотечу після виписки в середньому через 300 днів після процедури [60]. Цікаво, що вплив кровотечі на дворічну смертність була більшою, порівняно з ІМ після виписки [60].

За останні роки було розроблено показники ризику, щоб інформувати та керувати прийняттям рішень щодо тривалості та інтенсивності ПАТТ після ЧКВ. Рекомендації Європейського товариства кардіологів рекомендують використовувати оцінки ризику DAPT і PRECISE-DAPT, а також PARIS [41,155]. Система оцінки DAPT була розроблена з використанням предикторів як ішемічних ризиків, так і кровотеч, щоб ідентифікувати пацієнтів, які отримують користь чи шкоду від продовження DAPT після 12 місяців ЧКВ і включала пацієнтів з дещо нижчим ризиком, у яких не було подій через 12 місяців після ЧКВ, тоді як PRECISE-DAPT і PARIS включали пацієнтів відразу після виписки індексного ЧКВ [180].

За останні кілька років парадигма досліджень інтервенційної кардіології змінилася на стратегії тестування, які об'єднують сучасні платформи DES із короткою тривалістю ПАТТ [82, 107, 126, 161, 175].

LEADERS-FREE — це рандомізоване подвійне сліпе дослідження, у якому порівнювалися результати пацієнтів із високим ризиком кровотеч, які отримували стент BioFreedom, що не містить полімеру та виділяє біолімум, із аналогічним стентом із голим металом (BMS); пацієнти обох груп отримували ПАТТ протягом одного місяця після ЧКВ [ 107]. Встановлено, що стент BioFreedom перевершує BMS щодо комбінації серцевої смерті, ІМ або тромбозу стента, що значною мірою обумовлено зниженням частоти ІМ. Навпаки, дослідження ONYX ONE вивчало той самий стент BioFreedom у порівнянні зі стентом Resolute Onyx із міцним полімерним покриттям

зотралімусом у подібній популяції [175]. Доказано, що Resolute Onyx не поступається BioFreedom щодо комбінації несприятливих наслідків. Дослідження SENIOR (включало пацієнтів  $\geq 75$  років) шляхом рандомізації стента Synergy, що виділяє біорозсмоктуваний полімер, еверолімус, порівнювали з BMS з подальшим скороченим ПАТТ (1 місяць у стабільних і 6 місяців у нестабільних пацієнтів). DES був кращим щодо первинного результату смерті від усіх причин, інфаркту міокарда, інсульту або реваскуляризації цільової судини, спричиненої ішемією, через рік, здебільшого зумовленої останньою [161].

Крім того, дослідження DEBUT перевіряло, чи стенти з лікарським покриттям не поступаються BMS у пацієнтів з високим ризиком кровотеч [157]. Вони не тільки визначили, що стенти з лікарським покриттям не поступаються BMS щодо основних серцево-судинних подій через 9 місяців, але й мають перевагу. Незважаючи на те, що ці 4 дослідження показали, що скорочення тривалості ПАТТ є безпечною та ефективною стратегією у пацієнтів, які пройшли ЧКВ з DES нового покоління, оптимальну тривалість терапії неможливо визначити на основі цих планів досліджень.

В реєстр EVOLVE Short DAPT було включено 1437 пацієнтів, які отримували терапію стентом Synergy з наступним 3-місячним ПАТТ [82]. Виявлено, що коротка тривалість ПАТТ не поступається когорті пацієнтів, які отримували 12-місячну ПАТТ щодо смерті чи ІМ, але не продемонструвала переваги з точки зору кровотечі. Слід зазначити, що дослідження не було рандомізованим, а контрольна група не була однорідною, оскільки включала кілька різних типів стентів, що потенційно обмежувало можливість узагальнення результатів. Програма XIENCE Short DAPT включала 3 реєстри 3652 пацієнтів з високим ризиком кровотечі, яким проводили ЧКВ зі стентом Xience на основі кобальту та хрому, які припинили ПАТТ через 1 або 3 місяці після ЧКВ, якщо не було подій і була прихильність лікування [106]. Обидві короткі схеми ПАТТ (1 і 3 місяці) були не гіршими за стандартну терапію (6-12 місяців) щодо смерті чи ІМ і кращими щодо великої кровотечі після стратифікації балів схильності порівняно з групою пацієнтів, які отримували той же стент [126]. У



подальшому дослідницькому аналізі на основі даних XIENCE було показано, що місячна ПАТТ має порівняльні ішемічні результати та нижчий ризик кровотечі порівняно з 3-місячною ПАТТ [156]. MASTER DAPT було першим рандомізованим клінічним дослідженням, яке випробовувало різну тривалість ПАТТ у пацієнтів, які отримували DES нового покоління. Дослідження включало 4434 пацієнта, яким було встановлено стент Ultimaster з біорозкладаним полімером із сиролімусом [159]. Суб'єкти, у яких не було подій після 1 місяця індексного ЧКВ, були рандомізовані на припинення ПАТТ з подальшим прийомом аспірину або P2Y12 інгібіторна монотерапія або продовження DAPT протягом щонайменше 5 додаткових місяців. Було показано, що короткий режим ПАТТ (1 місяць) не поступається тривалому ПАТТ щодо несприятливих серцево-судинних подій [159]. Зокрема, сукупність значної або клінічно значущої кровотечі спостерігалася у 6,5% в експериментальній групі порівняно з 9,4% у контрольній без ішемічних подій. Таким чином, скорочення тривалості ПАТТ до 1-3 місяців може бути розумним підходом навіть для окремих пацієнтів. Ще одним викликом до раціональної терапії залишаються особи 75 років і старше. Субаналіз TWILIGHT виявив, що у пацієнтів цієї вікової групи монотерапія тикагрелором після 3 місяців ПАТТ значно зменшила кількість кровотеч, зберігаючи при цьому користь від ішемії [15].

Однак незрозуміло, який саме P2Y12 інгібітор найкраще підходить для людей похилого віку. Деякі дослідження показали зниження ризику побічних ефектів при застосуванні тикагрелору порівняно з клопідогрелем без супутнього збільшення частоти кровотеч [24, 132]. Проте дослідження також показали збільшення кровотечі при застосуванні тикагрелору або прасугрелю порівняно з клопідогрелем [49, 61, 133].

Зі збільшенням уваги до прогностичної значущості кровотечі після ЧКВ потреба в дослідженнях, спрямованих на вивчення різних антитромбоцитарних стратегій у пацієнтів з коморбідними захворюваннями є першорядною. Саме тому розробка нових антитромбоцитарних методів лікування, які пригнічують тромбоз, зберігаючи при цьому баланс гемостазу і не викликаючи масивних кровотеч

дозволить зменшити виникнення несприятливих серцево-судинних подій у майбутньому.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Характеристика обстежених пацієнтів

Для проведення дослідження було обстежено 153 пацієнтів, серед них – 128 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІССХ імені М. М. Амосова (згідно з договором про наукову співпрацю з НМУ імені О.О. Богомольця). Контрольна група, яка склала 25 практично здорових осіб, співставна за віком і статтю із групами дослідження і була сформована із амбулаторних пацієнтів, які проходили діагностичне обстеження на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 ККЛ ЗТ №2 Філії «ЦОЗ» АТ «Укрзалізниця».

При виконанні роботи керувались принципами і засадами, згідно Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики» та наказом №110 від 14.02.2012р. та № 2837 від 09.12.2020 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу».

Всі пацієнти, які брали участь у дослідженні були проінформовані та залученні шляхом підписання інформованої згоди. На будь-якому з етапів дослідження вони могли добровільно відмовитись від участі за власним бажанням. Комісія з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця зробила висновок, що зазначене дослідження не містить підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм та наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень із залученням пацієнтів (протокол засідання №127 від 02.12.2019 року).

Поділ пацієнтів на групи здійснювали відповідно до національних (Наказ МОЗ України №152 від 02.03.2016 року, зі змінами №994 від 23.09.2016 року; Наказ МОЗ України №2857 від 23.12.2021 року; Наказ МОЗ України №164 від 03.03.2016 року; Наказ МОЗ України №1957 від 15.09.2021 року; Наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014 року; Наказ МОЗ України №1936 від 14.09.2021 року) та Європейських настанов .

Критеріями верифікації ЦД були показники, затверджені Наказом МОЗ України №1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» та «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на цукровий діабет 2-го типу», а також на основі рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD)[45].

Результати підтвердженої перенесеної коронавірусної хвороби верифікувалось на основі представленого пацієнтами позитивного тесту ПЛР, ІФА з визначенням IgM або швидкого тесту на антиген (згідно Наказу МОЗ України №722 від 28.03.2020р. «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)»).

Для залучення пацієнтів до обстеження були розроблені відповідні критерії.

Критерії включення:

- інформована згода;
- вік 18-85 років;
- встановлений діагноз ІХС на підставі лабораторних та інструментальних методів;
- гострий коронарний синдром (ІМ з та без ST, нестабільна стенокардія);
- хронічний коронарний синдром (стабільна стенокардія напруження II-III ФК), що підтверджено за допомогою коронароангіографії чи тестом з фізичним навантаженням;
- в анамнезі реваскуляризація за допомогою ЧКВ або аорто-коронарного шунтування;

- хронічні захворювання в стадії компенсації
- антитромбоцитарна терапія АСК 75-100-мг/добу, клопідогрель 75мг/добу;

Критерії виключення:

- вік менше 18 чи старше 85;
- наявність супутніх захворювань у стадії декомпенсації (печінкова, ниркова недостатність)
- тяжкі, декомпенсовані вади серця;
- загострення хронічних захворювань;
- верифікована онкологія;
- кровотечі;
- вагітність;
- психічні розлади;
- ВІЛ/СНІД;
- алкогольна або наркотична залежність

Всіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні розділили за гендерними показниками та середніми значеннями віку (таблиця 1.1).

Таблиця 1.1

#### Розподіл пацієнтів за статтю та віком

Групи пацієнтів	Чоловіки n,%	Жінки n,%	Кількість	Середній вік	p
ГКС	42 (68,9%)	19 (31,1%)	61	61,6±9,8	p>0.05
ХКС	51 (76,1%)	16 (23,9%)	67	65,2±8,6	p>0.05
Контроль	14 (56%)	11 (44%)	25	62,7±6,5	p>0.05
Всього	107	46	153		

*Примітка:* p – достовірність розбіжностей між показниками віку для кожної із груп

Серед обстежуваних хворих більшу частину склали особи чоловічої статі, що сумарно становило 93 (72,7%), в той час як жінок – 35 (27,3%). Середній вік пацієнтів з ГКС становив 61,6±9,8, з ХКС – 65,2±8,6, а група контролю – 62,7±6,5 роки. Різниця вікового розподілу не набула достовірних значень між групами обстежуваних.

За клініко-анаместичними даними та факторами ризику, на підставі проведеного розпитування пацієнтів (таблиця 1.2), виділили основні показники, які мали вплив на стан обстежуваних пацієнтів.

Таблиця 1.2

## Клініко-антропометричні характеристики обстежуваних пацієнтів

Показники	Гострий коронарний синдром	Хронічний коронарний синдром
Тривалість ІХС, роки	5,8±0,49	6,7±0,47
ГІМ в анамнезі	14 (23 %)	32 (47,8%)
КАГ в анамнезі	18 (29,5%)	21 (31,3%)
ЧКВ в анамені	5 (8,2%)	15 (22,4%)
АКШ в анамнезі	2 (3,3%)	9 (13,4%)
ГПМК в анамнезі	5 (8,2%)	8 (11,9%)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,94±4,58	30,24±4,52
Паління	43 (70,5%)	50 (74,6%)
Споживання алкоголю	24 (39,3%)	32 (47,7%)
Обтяжена спадковість	53 (86,8%)	57 (85%)

*Примітка:* ГІМ – гострий інфаркт міокарда, АКШ – аортокоронарне шунтування, ІМТ – індекс маси тіла

Встановили, що середня тривалість ІХС в групі ГКС складала 5,8±0,49 років, а в групі ХКС – 6,7±0,47, при чому, значна частина в обох групах мали в анамнезі гострий інфаркт міокарда (у групі ГКС – 23%, а ХКС – 47,8%), ГПМК (ГКС – 8,2%, ХКС – 11,9%) та КАГ (ГКС – 29,5%, ХКС – 31,3%). Інтервенційних втручань було більше у групі ХКС, що сумарно становило 35,8%, проти 11,5% в групі ГКС. Спадковий анамнез розвитку серцево-судинних захворювань обтяжливий у обох досліджуваних групах і становив 86,8 % у пацієнтів з ГКС та 85% у когорті хворих з ХКС.

На підставі клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження визначали наявність коморбідних станів у пацієнтів двох основних груп на час залучення їх в дослідження (таблиця 1.3).

Таблиця 1.3

## Коморбідні стани у пацієнтів з ІХС

Показники	ГКС	ХКС
АГ	61 (100%)	67 (100%)
ЦД	21 (34,4%)	17 (25,3%)

продовження таблиця 1.3

Тривалість ЦД, роки	5,2±0,54	6,5±0,48
Глюкоза крові, ммоль/л	7,5±0,51	7,3±0,31
HbA1c, %	6,67 ±0,43	6,54 ±0,38
ШКФ (за СКД-ЕРІ) мл/хв/1.73 м <sup>2</sup>	67,43±3,4	72,86±3,9
ФП	9 (14,7%)	8(11,9%)
COVID-19	26 (42,6%)	35 (52,2%)
ХОЗЛ	5 (8,2%)	7 (10,4%)
Сечокам'яна хвороба	4 (6,5%)	5 (7,5%)
Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки в стадії ремісії	5 (8,2%)	9 (13,4%)
Остеоартроз	14 (23%)	12 (18%)
Хронічний холецистит	10 (16,4%)	8 (11,9%)

*Примітка:* HbA1c – глікозильований гемоглобін; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;

У всіх обстежуваних була супутня АГ, що складало 100% у кожній із груп. Значна частина хворих мали в анамнезі підтверджену COVID-19 інфекцію. У групі ГКС це становило 42,6%, а у пацієнтів з ХКС – 52,2%. На час залучення у дослідження третина пацієнтів мали верифікований ЦД 2-го типу: у групі ГКС становило 34,4% (середня тривалість захворювання складала 5,2±0,54 роки), а у ХКС – 25,3% (середня тривалість захворювання складала 6,5±0,48 роки). На момент госпіталізації показники рівня глікемії у пацієнтів з ГКС становив – 7,5±0,51 ммоль/л, а у групі ХКС – 7,3±0,31 ммоль/л. Дані глікованого гемоглобіну в когорті хворих з ГКС були в межах 6,67 ±0,43 %, проти 6,54 ±0,3% в пацієнтів з ХКС, що вказує на оптимальну метаболічну компенсацію. При оцінюванні швидкості клубочкової фільтрації за СКД-ЕРІ виявили помірне зниження обох показників, що є ознакою компенсаторних механізмів в обох досліджуваних групах.

У частини пацієнтів була постійна форма ФП, що у групі ГКС (14,7%), що у групі ХКС (11,9%). У частини пацієнтів також встановили наявність остеоартриту, сечокам'яної хвороби, наявність виразкової хвороби в стадії ремісії та ХОЗЛ.

Основне лікування у досліджуваних групах пацієнтів полягало у використанні антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів (Таблиця 1.4).

Таблиця 1.4

Розподіл пацієнтів залежно від основного лікування на момент включення

Препарати	ГКС	ХКС
<b>Антиагреганти</b>		
АСК	61 (100%)	61 (91%)
клопідогрель	33 (54%)	31 (46%)
тикагрелор	28 (46%)	22 (33%)
<b>Антикоагулянти</b>		
Гепарин	53 (86,8%)	-
НМГ	38 (62,2%)	-
ОАК	10 (16,3%)	18 (26,8%)
Варфарин	3 (4,9%)	4 (5,9%)

*Примітка:* НМГ – низькомолекулярні гепарини; ОАК – оральні антикоагулянти

Всі обстежувані пацієнти у групі ГКС на момент включення отримували відповідну терапію антиагрегантами в навантажувальних дозах згідно діючими протоколами дослідження. Пацієнти зі стабільними формами ІХС, тобто з ХКС приймали як моно- так і подвійну антитромбоцитарну терапію, однак, 4 обстежуваних з даної групи не отримували жоден препарат. Окрім антитромбоцитарних препаратів, пацієнти двох груп отримували антикоагулянти. Значна частина у групі ГКС отримала гепаринотерапію (86,8%) та терапію низькомолекулярними гепаринами (62,2%) на догоспітальному етапі, в той час, як у групі ХКС ця стратегія використовувалась безпосередньо під час проведення черезшкірного коронарного втручання, таким чином терапію гепарином отримала майже половина хворих (Частина хворих мали лікування оральними антикоагулянтами та варфарином.

Враховуючи той факт, що переважна більшість пацієнтів мають супутні захворювання, отримували відповідну допоміжну терапію з метою оптимізації лікування (таблиця 1.5).

Таблиця 1.5

Розподіл пацієнтів залежно від ад'ювантного лікування

Препарати	ГКС	ХКС
Нітрати	10 (16,3%)	20 (29,8%)
БРА	6 (9,8%)	12 (18%)
іАПФ	26 (42,6%)	27 (40,3%)
ББ	36 (59%)	45 (67,2%)
Карведілол	4 (6,5%)	5 (7,5%)



продовження таблиці 1.5

Кордарон	4 (6,5%)	6 (9%)
Флекаїнід	1 (1,6%)	1 (1,5%)
<b>Діуретики:</b>	<b>20 (32,7%)</b>	<b>38 (56,7%)</b>
<i>спіроналакстон</i>	1 (5%)	4 (10,5%)
<i>верошпірон</i>	2 (10%)	10 (26,5%)
<i>еплеренон</i>	14 (70%)	12 (31,5%)
<i>торасемід</i>	3 (15%)	12 (31,5%)
Статини	47 (77%)	54 (81%)
<b>Цукрознижуючі:</b>	<b>21 (31,34%)</b>	<b>17 (25,37%)</b>
<i>метформін</i>	10 (47,6%)	7 (41,7%)
<i>похідні сульфонілсечовини</i>	3 (14,2%)	3 (16,6%)
<i>іНЗКГГ2</i>	7 (33,3%)	7 (41,7%)
<i>ксиг-дуо пролонг</i>	1 (4,76%)	-
Інгібітори протонної помпи	44 (72,3%)	50 (74,6%)
Триметазидин	26 (42,6%)	28 (41,8%)
Сіднофарм	3 (4,9%)	45 (67,1%)

На основі аналізу отриманого лікування, значна частина пацієнтів з обох груп отримувала препарати РААС – 52,4% у групі ГКС та 58,3% у групі ХКС. Переважна більшість пацієнтів отримувала статинотерапію (ГКС – 77% та ХКС – 81%), інгібітори протонної помпи (72,3% та 74,6%). Зважаючи на супутній ЦД 2-го типу пацієнти отримували цукрознижуючі препарати. У пацієнтів з ФП використовували антиаритмічні лікарські засоби.

## 2.2. Дизайн дослідження

На основні поставленої мети та завдань, розробили відповідний дизайн дослідження, що складався з декількох етапів.

I етап включав набір пацієнтів з ХКС та ГКС і розподіл їх на групи. Проведено обстеження 153 пацієнтів, серед яких – контрольна група – 25. Основну групу розділили на дві підгрупи: пацієнти з ГКС склали 61 пацієнт. Серед них – 24 мали ІМ з елевацією ST, а 37 – не-STEMI та нестабільну стенокардію. Пацієнти з ХКС представлені стабільними формами стенокардії II-III функціонального класу.

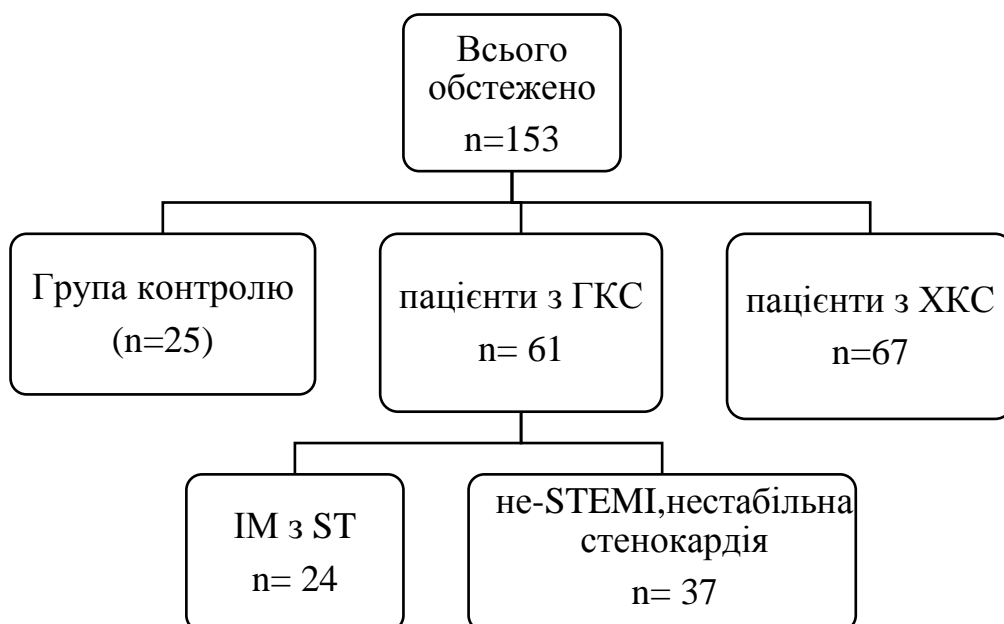


Рис. 2.1.1 I етап дослідження

II етап розділили на два періоди залежно від отриманого антитромбоцитарного лікування:

IIa – оцінка терапії антиагрегантами до проведення ЧКВ.

IIb – оцінка терапії антиагрегантами після стентування КА (на 2-3 добу)

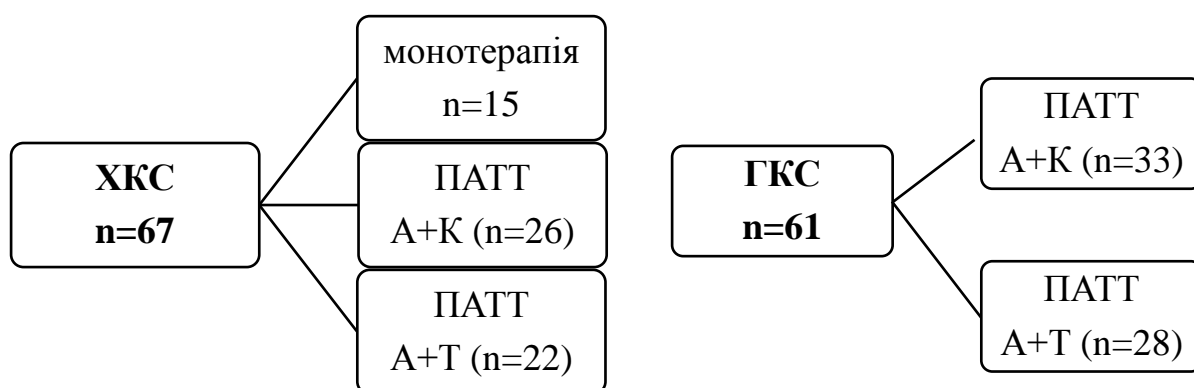


Рис 2.1.2 IIa етап Терапія до проведення КАГ у пацієнтів з ГКС та ХКС

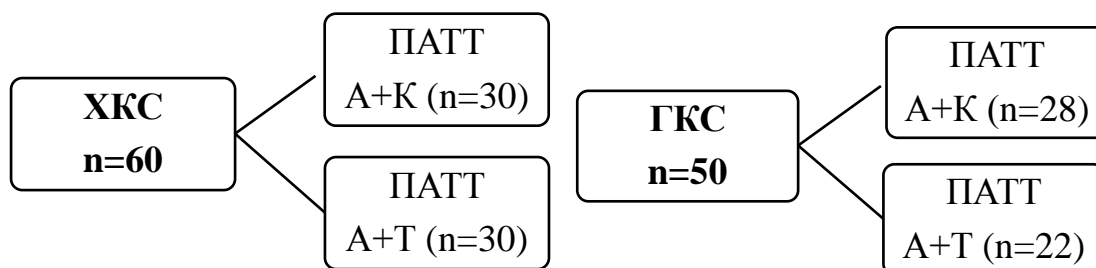


Рис 2.1.3 IIb Терапія після проведення стентування у пацієнтів з ГКС та ХКС

III етап дослідження включав формування у кожній основній групі підгрупи пацієнтів із коморбідними патологіями на етапі госпіталізації. Серед найбільш значимих для подальшої роботи супутніх станів, які впливають на стан тромбоцитарного гемостазу виявились COVID-19 та ЦД 2 типу. Окремо у кожній із підгруп для порівняння виділили пацієнтів, які не мали в анамнезі COVID-19 та не хворіли на ЦД 2-го типу.

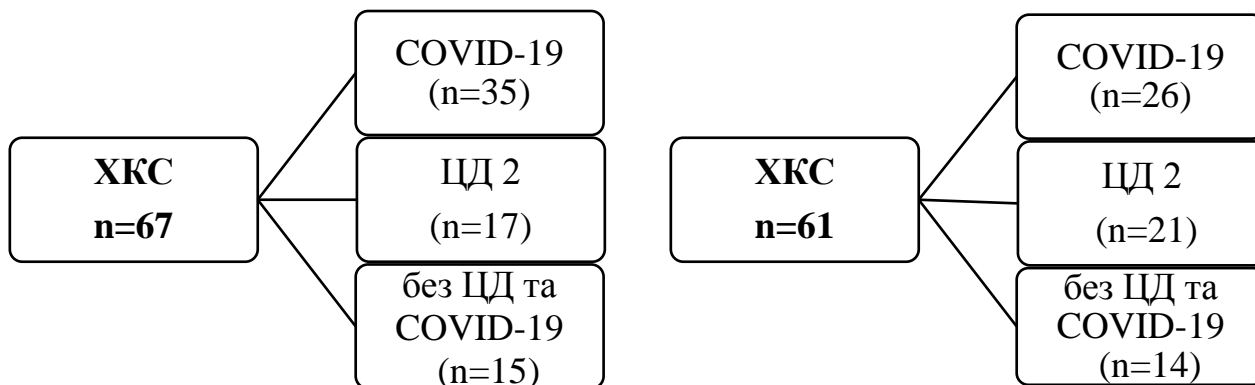


Рис. 2.1.4 III етап коморбідні стану пацієнтів з ХКС та ГКС

IV етап дослідження відображав аналіз тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів, які отримували ПАТТ впродовж 12-ти місяців. На основі проспективного спостереження в динаміці – з моменту госпіталізації і до 1 року, проводили оцінку кривої виживаності Kaplan-Meier і відслідковували наявність у пацієнтів несприятливих серцево-судинних подій (ГКС, ІМ, ТГВ, ГПМК). Пацієнти виключались із групи дослідження, якщо у них з'являлись захворювання, які входили в зазначені критерії виключення (кровотечі, онкологічна паталогія, декомпенсація хронічних захворювань).

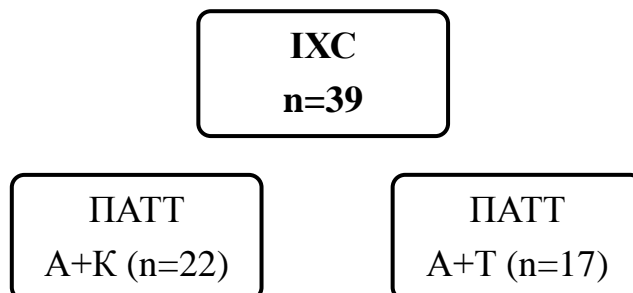


Рис 2.1.5 IV етап річне спостереження пацієнтів із антитромбоцитарним лікуванням

## **2.2. Методи дослідження**

### **2.2.1. Клінічні методи дослідження**

З метою об'єктивної оцінки клініко-анамнестичних даних в індивідуальні карти пацієнтів вносились результати проведеного опитування. На основі скарг та даних анамнезу, враховучи при цьому шкали GRACE, HAS-BLED, CHA2DS2VASc, DAPT в динаміці річного спостереження, проводили оцінку несприятливих серцево-судинних наслідків.

Пацієнтам, які взяли участь у дослідженні значну увагу було приділено на збирання скарг та анамнезу. При проведенні опитування проводили деталізацію скарг, пов'язаних з больовим синдромом ішемічного характеру. Визначали причини, локалізацію, характер болю, його зв'язок із прийом нітрогліцерину та наявності ускладнень – кашлю, ядухи, неврологічної симптоматики. З анамнезу досліджували тривалість ІХС, наявність модифікованих факторів (тютюнопаління, споживання алкоголю, харчові звички), спадкову схильність, алергологічних анамнез, характер і режим праці, побутові чинники. Окремим блоком виносили наявність у пацієнта встановлених супутніх патологій по органах і системах, а також епідеміологічний анамнез, який включав перенесення COVID-19 із підтвердженими результатами лабораторного обстеження впродовж останнього року.

Застосовували фізикальні методи обстеження і на підставі антропометричних даних розраховували ІМТ.

Спосіб оцінки ступеня ураження коронарного русла здійснювали за шкалою SYNTAX, одразу після проведеної коронароангіографії.

### **2.2.2. Лабораторні та інструментальні методи обстеження**

Дослідження показників агрегаційних властивостей тромбоцитів проводилось на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця згідно нормативних методів.

У пацієнта проводився забір венозної крові за допомогою полістирольного градуйованого шприца у центрифужні пробірки об'ємом по 4 або 4,5 мл., в яких містився антикоагулянт – стабілізатор 3,8% цитрат натрію. До моменту

центрифугування пробірки з кров'ю вистоявались при кімнатній температурі не більше ніж 30 хв. Після, пробірки поміщали у центрифугу і відбирали спочатку зразки багаті тромбоцитами плазми, отримуючи її при швидкості оберту 1500 впродовж 4 хвилини. Потім здійснювали забір бідної тромбоцитами плазми, центрифугуючи при швидкості 3000 впродовж 20 хвилини [64]. Для побудови калібрувальної кривої за методикою Born визначали оптичну щільність, приймаючи за 0% світлопропускання багату тромбоцитами плазму, а бідну – як 100% [25].

Таким чином за допомогою класичного турбідометричного методу визначали наступні показники за кривою світлопропускання: ступінь агрегації (%), який змінювався залежно від доданих індукторів, швидкість (%/хв) визначається як максимальний нахил кривої та час (хв) за яким прослідковуємо зміни на агрегатограмі. Однак, паралельно із даними показниками, оцінювали середній розмір агрегатів за допомогою методу флуктуації світлопропускання, який полягає у зміні кількості досліджуваних частинок. Як і у першому варіанті, визначали значення розміру агрегатів (ВО), швидкість (ВО/хв) та час (хв). Завдяки даному аналізу можна досліджувати розміри та форми тромбоцитів, навіть, якщо агрегати достатньо невеликих розмірів. Таким чином, поєднання двох взаємодоповнюючих методів дозволяло в повному обсязі отримувати відповідь при оцінюванні результатів агрегатограм (рис 2.3.1).



Рис. 2.3.1 Оцінка спонтанної агрегації у пацієнта із супутнім ІЦД за допомогою двох методів реєстрації агрегатограм.

Агрегаційну активність тромбоцитів проводили за допомогою лазерного аналізатора агрегації BIOLA модель LA230-2 з вбудованою у комп'ютер програмою AGGR. Індуктори (Helena) використовували в дозах відповідно до стандартів діагностики (АДФ 2,0 мкмоль/л, АК 1,0 ммоль/л, адреналін 5 мкмоль/л, колаген 2,0 мкг/мл, ристоміцин 15 мг/мл) [85].

Кожен із індукторів агрегації має свою точку прикладання для виявлення порушення на рівні тромбоцитарної ланки гемостазу або ж визначення ефективності використання антитромботичних препаратів. Застосування інгібіторів насамперед залежить від діагностичних або наукових спрямувань.

Так АК – вважається стандартом діагностики виявлення порушень сприйнятливості до АСК. Це зумовлено взаємодією із рецепторами тромбоцитів через єдиний шлях – інгібування циклооксигенази 1 (ЦОГ-1). Препарати, які пригнічують ЦОГ-1, призводять до відсутності вторинної агрегації за допомогою агахідонової кислоти або її відсутності.

АДФ – вважається другим основним індуктором для оцінки активності тромбоцитарного гемостазу. Це зумовлено тим, що він діє на інший шлях – P2Y<sub>12</sub> рецептори. Застосовуються у різних концентраціях залежно від діагностичного спрямування та клінічного значення. На агрегатограмі з індуктором АДФ можна побачити як однофазну так і двофазну криву (рис 2.3.2). Блокатори АДФ-рецепторів (наприклад, тієнопіридини) помітно знижують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів і викликають аномальну агрегацію з кількома агоністами. Подібні зміни можна спостерігати у випадку дефектів тромбоцитарного рецептора P2Y<sub>12</sub>.

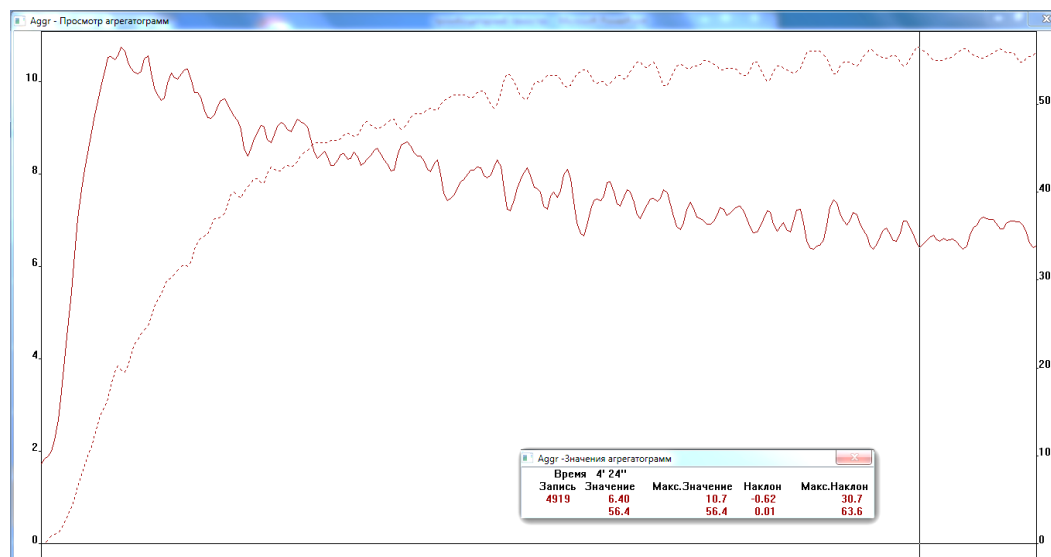


Рис. 2.3.2 Показники АДФ-індукованої агрегації

Колаген – як сильний індуктор агрегації в основному діє на вивільнення аденінових нуклеотидів. Тому недостатнє продукція останніх пов'язана із їхнім дефіцитом у гранулах тромбоцитів. Зважаючи на те, що при оцінці колаген-індукованої реакції появляється тільки однією фазою агрегаційного процесу, пригнічення її активності можна клінічно охарактеризувати як недостатність саме секреторної функції тромбоцитів. І в звичайних умовах це може бути одним із варіантів прояву геморагічних порушень при ДВЗ-синдромі чи лейкозах. Однак, при застосуванні антитромбоцитарних препаратів це має важливе підґрунття для оцінки ефективності лікарських засобів та ступеня пригнічення даного індуктора.

Адреналін – індуктор, який має діагностичне спрямування саме для визначення кровотеч. При аналізі агрегатограм реакція набуває вигляду зворотної, двофазної кривої. Якщо ж діяти антитромбоцитарними засобами, то криває набуває незворотніх агрегаторних властивостей.

Ристоміцин – опосередковано має діагностичне клінічне значення для виявлення недостатньої активності фактору Віллебранда. Порушення агрегаційного потенціалу із ристоміцином можна спостерігати і при тромбоцитопатіях, які генетично детерміновані. Однак, для перевірки ефективності антитромбоцитарних препаратів даний антибіотик має також діагностичне значення.

Для визначення референтних нормативних показників, які відображають активність тромбоцитарного гемостазу, паралельно проводили забір крові у 25-ти практично здорових осіб, які не приймали антитромбоцитарні препарати і не мали захворювань, які б впливали на стан судинно-тромбоцитарного гемостазу. Забір крові і проведення агрегації проводили після 8-12-годинного голодування пацієнтів контрольної групи.

Серед інших лабораторних показників, нами були проаналізовані значення загального аналізу крові, біохімічного аналізу та загального аналізу сечі.

Для верифікації діагнозу ГКС чи ХКС і визначення стенотичного ураження вінцевих артерій були застосовані інструментальні методи з використанням ЕКГ, Ехо-КГ та КАГ (Canon Alphenix). Дані обстеження лабораторного та інструментального методів проводились на базі НІССХ імені М. М. Амосова.

**2.4. Статистичну обробка даних проводилась** за допомогою програмних пакетів Statistica, MedStat v. 5.0 та EZR v. 1.50 [1,76].

Для оцінювання розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу застосовували W-тест Shapiro-Wilk. Враховуючи те, що розподіл відрізнявся від нормального, порівняння у групі для двох незалежних вибірок здійснювали за допомогою U-критерію Mann-Whitney, у трьох – за допомогою Kruskal-Wallis, з подальшим проведенням апостеріорних порівнянь за допомогою U-критерію Mann-Whitney. У випадках нормального розподілу кількісні показники наведені як середнє значення  $\pm$  стандартна похибка середньої величини ( $M \pm m$ ).

Оцінку якісних ознак проводили за допомогою таблиць спряження (кростабуляції), з оцінюванням критерію  $\chi^2$  Пірсона, при цьому у таблицях формату «2x2» додатково урахували статистичну значущість точного критерію Фішера.

Для оцінювання інформативності кількісних показників проводили ROC-аналіз з визначенням площі під характеристичною кривою («receiver operating characteristic curve») за допомогою узагальнених лінійних моделей (однофакторний аналіз) та розраховували показники: чутливості (Se), специфічності (Sp), прогностичність позитивного (PPV) та негативного (PNV) результатів.



За допомогою відношення шансів («oddsratio»), з визначенням меж 95 % ДІ визначали ступінь зв'язку факторних ознак із залежними змінними в узагальнених лінійних моделях.

При вивченні аналізу функції дожиття з та без несприятливих подій (з 95 % ДІ) на різних часових етапах спостереження, починаючи з моменту включення пацієнтів в дослідження, визначали за допомогою програмного пакета EZRv. 1.50. і графічно відображали за допомогою кривих дожиття (Kaplan-Meier). Для всіх тестів статистично достовірними вважали значення при  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## ЗМІНИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИБОРУ АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

У даному розділі представлена оцінка активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами до (на госпітальному етапі) так і після після інвазивного втручання (на 2-3-тю добу) з різними режимами антитромбоцитарного лікування.

### 3.1. Зміни функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом до процедури черезшкірного коронарного втручання на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії

Проведення аналізу тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ГКС на етапі госпіталізації проводили залежно від вибору ПАТТ. У першу підгрупу віднесли пацієнтів, які отримували АСК + клопідогрель, а у другу – АСК + тикагрелор (таблиця 3.1.1).

*Таблиця 3.1.1*

Показники тромбоцитарного гемостазу у хворих на гострий коронарний синдром до стентування коронарних артерій (Me [25; 75])

Показники		ГКС до стентування		Група контролю	p
		Підгрупа 1 (АСК+К)	Підгрупа 2 (АСК+Т)		
Крива світлопропускання					
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,63** [1,70; 5,79]	1,68** [0,95; 2,19]	0,41 [0,2; 0,81]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	2,23** [1,76; 3,47]	1,75* [1,63; 1,94]	1,13 [0,87; 1,63]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Час, хв	4,29** [3,57; 4,45]	4,31* [3,45; 4,55]	2,46 [0,2; 3,06]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
АДФ-індукована	Ступінь, %	38,6** [21,4; 56,3]	31,35** [10,8; 60]	63,2 [58; 68,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	54,1 [39,2; 75,8]	61,2 [37,4; 79,5]	71,1 [58,8; 75,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	3,30** [1,26; 4,25]	4,28 [1,28; 4,50]	4,39 [4,13; 4,46]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
АК-індукована	Ступінь, %	21,1** [3,68; 51,3]	8,01** [3,62; 39,05]	64,9 [57,5; 71,2]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

продовження таблиці 3.1.1

	Швидкість %/хв	17,2** [7,85; 50,7]	9,22** [5,18; 43,15]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	4,29* [3,14; 4,48]	4,24* [2,10; 4,48]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_{1-2} > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	32,1** [12,0; 43,7]	26,7** [17,1; 40,9]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість %/хв	20,2** [12,2; 39,9]	18,2** [11,0; 35,5]	36,0 [29,6; 45,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	4,44** [4,30; 4,53]	4,55 [4,48; 4,58]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_{1-2} > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	11,6** [5,45; 69,8]	9,5** [4,72; 24,45]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість %/хв	19** [3,89; 46,3]	11,4** [5,92; 69,8]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	4,48 [4,33; 4,56]	4,47 [4,23; 4,57]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_{1-2} > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	56,1 [22,5; 75,8]	38,35** [10; 68,65]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість %/хв	43,9 [17; 66,2]	31,8* [10,6; 68,5]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	3,59* [2,36; 4,36]	4,13 [2,43; 4,46]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_{1-2} > 0,05$

*Примітки:*

1.  $p_{1-2}$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю \* $p < 0,05$ ;  
\*\* $p < 0,01$

У міжгруповому порівнянні двох досліджуваних підгруп достовірними були тільки значення спонтанної агрегації за ступенем (2,63% [1,70; 5,79] vs 1,68% [0,95; 2,19],  $p < 0,01$ ) та швидкістю (2,23%/хв [1,76; 5,79] vs 1,75%/хв [1,63; 1,94],  $p < 0,001$ ). За даними індукованої агрегації таких відмінностей не вдалося досягнути. Аналіз агрегатограм підгрупи АСК+К показав, що значення ступеня спонтанної агрегації перевищують поріг контролю у 6,4 рази, в той час як у підгрупи АСК+Т в 4. Пригнічення активності тромбоцитарного гемостазу у відповідь на індуктори АДФ, АК, адреналіну та колагену є достовірно значимими у порівнянні із контролем в обох підгрупах ( $p < 0,01$ ). З індуктором ристоміцину відмінностей вдалося досягнути тільки у групі АСК+Т ( $p < 0,01$ ).

За допомогою частотного розподілу, за даними кривої світлопропускання, а саме – ступеня агрегації, серед обстежуваних, провели аналіз і виділили хворих з

порушенням агрегаційних властивостей (гіпер- або гіпоагрегацію тромбоцитів), відмінну від значення контрольної групи (табл. 3.1.1).

Таблиця 3.1.2

Дані частотного розподілу (у %) показників кривої світлопропускання у пацієнтів з ГКС до ЧКВ

Показник	Частота змін (%)	Коливання величин	Me	Групи пацієнтів	
				АСК+К	АСК+Т
Спонтанна агрегація Ступінь, %	<N	0,20-0,81	0,41	2 (6,1%)	4 (14,2%)
	N			1 (3,%)	2 (7%)
	>N			30 (90,9%)	22 (78,6%)
АДФ-індукована Ступінь, %	<N	58,0-68,1	63,2	25 (75,8%)	19 (67,9%)
	N			3 (9,09%)	5 (17,8%)
	>N			5 (15,1%)	4 (14,2%)
АК-індукована Ступінь, %	<N	57,5-71,2	64,9	27 (81,8%)	24 (85,7%)
	N			4 (12,1%)	3 (10,7%)
	>N			2 (6,1%)	1 (3,6%)
Адреналін-індукована Ступінь, %	<N	48,3-64,4	59,9	27 (81,8%)	20 (71,4%)
	N			4 (12,1%)	4 (14,2%)
	>N			2 (6,1%)	4 (14,2%)
Колаген-індукована Ступінь, %	<N	64,4-73,5	69,8	24 (72,7%)	25 (89,3%)
	N			3 (9,09%)	-
	>N			6 (18,1%)	3 (10,7%)
Ристоміцин індукована Ступінь, %	<N	59,4-75,3	65,7	17 (51,5%)	20 (71,4%)
	N			7 (21,2%)	3 (10,7%)
	>N			9 (27,2%)	5 (17,8%)

*Примітки:*

\* <N – значення менші за контрольні

\* N – відповідає коливанню величин у контрольній групі

\* >N – значення перевищують показники контролю

Аналізуючи частотний розподіл, виявили, що за спонтанною агрегацією кількість пацієнтів, показники яких перевищують контрольні значення, тобто з гіперагрегаторними властивостями становить 90,9% у першій підгрупі та 78,6% у другій відповідно. З індукторами агрегації в більшій мірі була тенденція до гіпоагрегації, хоча серед остережуваних були ті, чії показники були співставні із

контрольними значенням або незначною мірою перевищували поріг контролю. Очевидно, це обумовлено дією антитромбоцитарних препаратів на етапі госпіталізації і пригніченням функціональної активності тромбоцитів, але наявність збережених властивостей нормаагрегації та гіперагрегації вказують на недостатній рівень індукції тромбоцитів, що в подальшому може вплинути на несприйнятливність до антитромботичних засобів.

Враховуючи вище зазначі ознаки, провели аналіз ROC-кривої залежно від режиму вибору ПАТТ (рис 3.1).

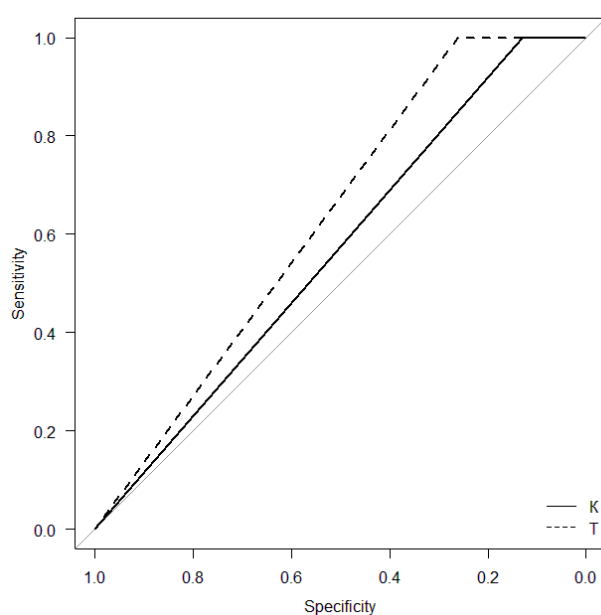


Рис 3.1 ROC-крива залежно від схеми лікування у хворих з ГКС на госпітальному етапі

Дані аналізу не виявили відмінності між групами, які отримували терапію у комбінації АСК+клопідогрель проти АСК+тикагрелор ( $p > 0,05$ ), враховуючи дані спонтанної агрегації тромбоцитів на ранньому – перипроцедуральному етапі.

Однак, нами було проведено оцінку як спонтанної так індукованої агрегації з розрахунку можливості виникнення повторної серцево-судинної події залежно від отриманого лікування (таблиця 3.1.3). Для цього, використовуючи показник відношення шансів (ВШ) оцінили ступінь значущості та рівень достовірності із виявленням частоти виникнення позитивного та негативного результату тесту, враховуючи чутливість та специфічність результату.

Таблиця 3.1.3

Значущість факторів ризику залежно від агрегаторних властивостей  
тромбоцитів

Фактор ризику	ВШ	95 ДІ	$\chi^2$	p	Se	Sp	PPV	NPV
Ступінь СПа>0,81%	2,68	0,51-18,4	0,98	0,32	90,9%	21,4%	57,7%	66,7%
АДФ<58%	1,47	0,41-5,31	0,16	0,57	75,8%	32,1%	56,8%	52,9%
АК<57,5%	0,75	0,13-3,62	0,03	0,74	81,8%	14,3%	52,9%	40%
Адреналін <48,3%	1,78	0,45-7,32	0,43	0,37	81,8%	28,6%	57,4%	57,1%
Колаген <64,4%	0,32	0,05-1,51	1,68	0,12	72,7%	10,7%	49%	25%
Ристоміцин<59,4%	0,43	0,12-1,38	1,75	0,12	51,5%	28,6%	45,9%	33,3%

*Примітки:* СПа – спонтанна агрегація, ВШ – відношення шансів, 95% ДІ – довірчий інтервал,  $\chi^2$ – критерій Хі-квадрат з поправкою Йетса, Se – чутливість, Sp – специфічність, PPV– прогностичність позитивного результату тесту, NPV – прогностичність негативного результату тесту

За показниками відношення шансів, встановили, що фактором розвитку несприятливих подій в більшій мірі має значення спонтанна агрегація тромбоцитів, однак підвищення параметрів у 2,8 рази на даному етапі не мала достовірних значень.

З індукторами агрегації проводили оцінку аналізу гіпоагрегаційних даних і також не встановили статистично значимих відмінностей.

На етапі госпіталізації проводили оцінку показників тромбоцитарного гемостазу враховуючи середній розмір агрегатів (таблиця 3.1.4).

Таблиця 3.1.4

Показники параметрів середнього розміру агрегатів тромбоцитарного  
гемостазу у пацієнтів до КВГ (Me [25%; 75])

Показники		ГКС до стентування		Група контролю	p
		підгрупа 1 АСК+К	підгрупа 2 АСК+Г		
Середній розмір агрегатів					
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,41* [1,24; 1,93]	1,36* [1,12; 1,75]	1,19 [1,05; 1,39]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Швидкість ВО /хв	0,45 [0,33; 0,67]	0,34 [0,25; 0,55]	0,39 [0,24; 0,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,41 [4,00; 4,55]	4,41 [4,18; 4,57]	3,55 [1,01; 4,41]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	9,80** [5,86; 13,8]	8,89** [4,86; 15,5]	15,8 [11,5; 19,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

## продовження таблиці 3.1.4

	Швидкість ВО /хв	26,6** [13,4; 35,8]	27,0** [10,9; 53,7]	47 [29,2; 65,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	0,33** [0,20; 0,41]	0,24** [0,20; 0,35]	0,16 [0,15; 0,21]	$p_{1-2} > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	4,13** [2,6; 5,59]	3,08** [1,93; 9,39]	13,9 [10,9; 16,8]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	2,34** [0,82; 6,41]	2,94** [0,62; 5,78]	41,8 [26,7; 54,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	0,52 [0,05; 2,27]	0,25 [0,04; 1,23]	0,4 [0,34; 1,08]	$p_{1-2} > 0,05$
Адреналін- індукована	Ступінь, ВО	5,93** [3,92; 9,73]	5,92** [3,31; 8,98]	11,9 [7,44; 14,8]	$p_{1-2} < 0,05$
	Швидкість ВО /хв	7,48** [4,35; 15,2]	6,63** [4,10; 15,9]	14,2 [9,51; 22,9]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,31 [1,00; 2,45]	1,32 [1,04; 2,05]	2,07 [1,11; 2,36]	$p_{1-2} > 0,05$
Колаген- індукована	Ступінь, ВО	4,52** [2,07; 7,16]	4,08** [2,44; 12,9]	14,2 [10,9; 18,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	4,40** [0,91; 8,96]	4,55** [1,59; 19,15]	45,3 [31,5; 58,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,56 [0,33; 2, 50]	1,22 [0,37; 3,50]	0,53 [0,44; 1,15]	$p_{1-2} > 0,05$
Ристоміцин- індукована	Ступінь, ВО	8,38* [5,86; 1,20]	8,88* [2,81; 13,75]	11,7 [9,54; 16,9]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	14,5** [6,76; 19,7]	12,05** [3,29; 28]	24,7 [16,3; 41,7]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,27 [0,20; 3,05]	1,19 [0,33; 3,14]	0,50 [0,29; 1,16]	$p_{1-2} > 0,05$

*Примітки:*

1.  $p_{1-2}$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю \*  $p < 0,05$ ;  
\*\* $p < 0,01$

Аналізуючи дані середнього розміру агрегатів не спостерігали відмінності між основними підгрупами ні за спонтанною, ні за індукованою агрегацією. Однак, достовірними залишалися значення ступеня спонтанної агрегації в обох підгрупах з контрольними показниками ( $p < 0,05$ ). Такий результат отримали з усіма індукторами і різниця була що за ступенем, що за швидкістю ( $p < 0,05$ ).

### 3.2. Зміни функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до процедури процедури черезшкірного коронарного втручання на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії

До ЧКВ всіх пацієнтів з ХКС розділили залежно від антитромбоцитарного лікування: перша група отримувала тільки один антитромбоцитарний препарат, друга ПАТТ АСК + клопідогрель, а третя група – ПАТТ АСК+тикагрелор (таблиця 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів до коронарографії (Me [25%; 75%])

Показники		ХКС до стентування			Група контролю	p
Крива світлопропускання		підгрупа 1	підгрупа 2	підгрупа 3		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,1 ** [1,42; 5,45]	2,12** [1,16; 5,31]	1,14* [0,78; 2,05]	0,41 [0,2; 0,81]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	2,0** [1,74; 2,57]	2,24** [1,64; 3,4]	1,67 [0,88; 1,93]	1,13 [0,87; 1,63]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
	Час, хв	4,24** [3,55; 4,52]	4,42** [3,33; 4,53]	3,57 [2,53; 4,36]	2,42 [0,2; 3,06]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
АДФ-індукована	Ступінь, %	65,5 [56,2; 76,8]	67,5 [36,6; 75,6]	34,2** [17; 53,5]	63,2 [58; 68,1]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	72,4 [59,5; 89,1]	73,8 [53,9; 84,6]	51,1** [41,9; 61,8]	71,1 [58,8; 75,5]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
	Час, хв	4,47 [4,18; 4,56]	4,43 [2,04; 4,49]	1,47** [1,13; 4,04]	4,39 [4,13; 4,46]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> >0,05
АК-індукована	Ступінь, %	14,5 [11; 76,9]	20,7* [12,5; 57,4]	3,09** [1,72; 8,62]	64,9 [57,5; 71,2]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	41 [20,6; 108]	54,1 [15,7; 73]	6,24** [3,5; 11,9]	68,1 [52,6; 83,6]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,01
	Час, хв	4,05 [3,25; 4,55]	4,35 [4,08; 4,51]	3,27** [0,13; 4,32]	4,48 [4,26; 4,54]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> <0,05
Адреналін-індукована	Ступінь, %	55,6 [30,8; 69,4]	40,65 [27,9; 61,8]	13,1** [7,9; 30]	59,9 [48,3; 64,4]	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,01



## продовження таблиці 3.2.1

	Швидкість %/хв	35 [21,3; 39,4]	31,15 [17,5; 40,2]	12,6** [8,17; 22,1]	36 [29,6; 45,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> <0,01 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> <0,01
	Час, хв	4,51 [4,39; 4,55]	4,50 [4,39; 4,55]	4,48* [4,21; 4,55]	4,55 [4,49; 4,58]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
Колаген- індукована	Ступінь, %	63,1 [32,1; 73,1]	69,7 [13,4; 74,6]	12,4** [2,9; 41,2]	69,8 [64,4; 73,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	39,1** [13,3; 62,8]	53,15** [14,5; 80,6]	9,05** [4,3; 32]	79,5 [71,7; 87,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> <0,05
	Час, хв	4,55 [4,52; 4,58]	4,41 [4,28; 4,58]	4,44 [1,50; 4,57]	4,47 [4,37; 4,53]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
Ристоміцин- індукована	Ступінь, %	71,3 [21,4; 78,2]	62,9 [28,5; 81]	34,5 [8,8; 64,6]	65,7 [59,4; 75,3]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
	Швидкість %/хв	54,7 [20,9; 81,8]	62,1 [35,4; 96]	31,1 [9,46; 74,4]	58,3 [47,8; 72,6]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
	Час, хв	4,41 [4,04; 4,57]	4,40 [3,42; 4,53]	3,16 [1,51; 4,45]	4,41 [4,18; 4,47]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05

## Примітки:

1. p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи  
p<sub>1</sub>-p<sub>3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 3 групи  
p<sub>2</sub>-p<sub>3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 2 та 3 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю  
\* p<0,05 ; \*\*p<0,01

За показниками світлопропускання визначили, що ступінь спонтанної агрегації значно перевищувала показники контрольних значень (p<0,05), при чому, достовірно була і міжгрупова відмінність між пацієнтами, які отримували монотерапію (ступінь 2,1% [1,42; 5,45] vs 1,14% [0,78; 2,05]) або подвійну антитромбоцитарну терапію АСК + К (ступінь 2,12% [1,16; 5,31] vs 1,14% [0,78; 2,05]) в порівнянні з групою АСК + Т (p<0,05). Показники швидкості та часу спонтанної агрегації були достовірно значущими у 1 та 2 групах відносно групи контролю (p<0,01). При індукованій агрегації, у всі трьох групах виявилось пригнічення швидкості колагену (p<0,01). З АДФ, АК, адреналіном та колагеном пригнічення показників ступеня та швидкості

вдалось досягнути тільки у пацієнтів третьої групи ( $p < 0,05$ ). З ристоміцином у жодній групі статистично значимої різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ). У міжгруповому аналізі, достовірною залишається різниця між першими двома групами проти третьої групи ( $p < 0,05$ ).

Оцінювали показники середнього розміру агрегатів до проведення коронарографії у пацієнтів з ХКС (таблиця 3.2.2).

Таблиця 3.2.2

Показники параметрів середнього розміру агрегатів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів до коронарографії (Me [25%; 75])

Показники		ХКС до стентування			Група контролю	p
Середній розмір агрегатів		підгрупа 1	підгрупа 2	підгрупа 3		
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,16 [0,98; 1,38]	1,54* [1,26; 1,92]	1,16 [1,01; 1,53]	1,19 [1,05; 1,39]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
	Швидкість ВО /хв	0,32 [0,14; 0,55]	0,57 [0,27; 0,8]	0,35 [0,19; 0,55]	0,39 [0,24; 0,5]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Час, хв	3,58 [0,14; 4,48]	4,49* [4,22; 4,53]	4,25 [2,13; 4,47]	3,55 [1,01; 4,41]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	8,68** [6,76; 11,5]	9,58* [6,36; 16,8]	11,5 [8,94; 15,3]	15,8 [11,5; 19,1]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	21,5** [10,4; 31,3]	27,3 [17,9; 46,7]	36,3 [19,8; 45,2]	47 [29,2; 65,5]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Час, хв	0,25 [0,2; 0,36]	0,26** [0,17; 0,36]	0,29** [0,22; 0,34]	0,16 [0,15; 0,21]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	4,6** [2,41; 9,19]	4,69** [2,83; 8,94]	2,48** [1,79; 3,71]	13,9 [10,9; 16,8]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	2,36** [0,87; 18,6]	2,43** [1,1; 27,1]	1,3** [0,42; 3,09]	41,8 [26,7; 54,1]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Час, хв	0,09 [0,03; 1,01]	0,26 [0,04; 1,34]	0,05 [0,03; 2,39]	0,4 [0,34; 1,08]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	6,54* [3,35; 10,3]	7,17 [3,42; 11,5]	4,49** [3,37; 8,96]	11,9 [7,44; 14,8]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	7,91 [5,08; 14,5]	10,11 [4,05; 15,5]	5,05** [2,82; 10,3]	14,2 [9,51; 22,9]	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

## продовження таблиці 3.2.2

	Час, хв	1,28 [1,01; 2,12]	1,37 [1,07; 2,13]	1,26 [0,46; 2,04]	2,07 [1,11; 2,36]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	4,02** [2,53; 10,7]	6,9** [2,43; 14,1]	4,2** [2,21; 7,48]	14,2 [10,9; 18,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
	Швидкість ВО /хв	5,08** [1,34; 21,0]	12,6** [1,48; 25,6]	2,85** [1,26; 7,5]	45,3 [31,5; 58,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
	Час, хв	2,08 [0,54; 4,19]	0,57 [0,24; 1,54]	1,35 [0,34; 2,34]	0,53 [0,44; 1,15]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	8,43 [5,37; 11,8]	8,5 [6,0; 14,0]	9,81 [3,53; 13,8]	11,7 [9,54; 16,9]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
	Швидкість ВО /хв	18,4 [5,08; 31,0]	16,2 [7,43; 36,1]	19,9 [1,56; 33,5]	24,7 [16,3; 41,7]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05
	Час, хв	0,54 [0,33; 2,17]	0,31 [0,20; 1,30]	0,32 [0,15; 1,46]	0,50 [0,29; 1,16]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>1</sub> -p <sub>3</sub> >0,05 p <sub>2</sub> -p <sub>3</sub> >0,05

*Примітки:*

1. p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи  
p<sub>1</sub>-p<sub>3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 3 групи  
p<sub>2</sub>-p<sub>3</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 2 та 3 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю  
\* p<0,05 ; \*\*p<0,01

Визначили, що зміна ступеня та швидкості у всіх групах дослідження в порівнянні із контролем була достовірною тільки при використанні індукторів АК та колагену (p<0,01). Однак, у другій групі зберігались достовірні значення швидкості спонтанної та АДФ-індукованої агрегації відносно контрольних значень (p<0,05).

Використовували метод частотного розподілу (таблиця 3.2.3) щоб виявити схильність до гіпер- чи гіпоагрегації у пацієнтів з ХКС.

Таблиця 3.2.3

Дані частотного розподілу (у %) показників кривої світлопропускання у пацієнтів до процедури ЧКВ

Показник	Частота змін (%)	Коливання величин	Me	Групи пацієнтів		
				1 n=15	2 n=26	3 n=22
Спонтанна агрегація Ступінь, %	<N	0,20-0,81	0,41	-	-	3 (13,6%)
	N			1 (6,7%)	1 (3,8%)	3 (13,6%)
	>N			14 (93,3%)	25 (96,2%)	16 (72,7%)
АДФ-індукована Ступінь, %	<N	58,0-68,1	63,2	4 (27%)	11 (42,3%)	17 (77,3%)
	N			4 (27%)	2 (7,7%)	5 (22,7%)
	>N			7 (46%)	13 (50%)	-
АК-індукована Ступінь, %	<N	57,5-71,2	64,9	11 (73%)	20 (77%)	21 (95,5%)
	N			-	3 (11,5%)	1 (4,5%)
	>N			4 (27%)	3 (11,5%)	-
Адреналін-індукована Ступінь, %	<N	48,3-64,4	59,9	6 (40%)	15 (58%)	20 (91%)
	N			3 (20%)	5 (19%)	1 (4,5%)
	>N			6 (40%)	6 (23%)	1 (4,5%)
Колаген-індукована Ступінь, %	<N	64,4-73,5	69,8	9 (60%)	11 (42,3%)	19 (86,5%)
	N			3 (20%)	5 (19,2%)	2 (9%)
	>N			3(20%)	10 (38,5%)	1 (4,5%)
Ристоміцин індукована Ступінь, %	<N	59,4-75,3	65,7	6 (40%)	9 (34,6%)	15 (68,2%)
	N			3 (20%)	5 (19,2%)	3 (13,6%)
	>N			6 (40%)	12 (46,2%)	4 (18,2%)

*Примітки:*

\* <N – значення менші за контрольні

\* N – відповідає коливанню величин у контрольній групі

\* >N – значення перевищують показники контролю

З'ясували, що за показником спонтанної агрегації в 1 (93,3%) та 2 підгрупах (96,2%) значна частина мала тенденцію до гіперагрегації, чим і пояснюється високий ступінь, швидкість та час за кривою світлопропускання. Натомість, у 3 підгрупі частка таких пацієнтів (72,7%) була меншою. З АДФ-індукованою агрегацією у 1 (46%) та 2 (50%) підгрупах показники перевищували значення контролю, в той час як в 3 групі відповідних пацієнтів не визначалось. З індуктором АК, в більшості,

показники мали схильність до гіпоагрегації, що в 1 (73 %), 2 (77%) та 3 (95,5%) підгрупах відповідно. Значення зменшення параметрів колаген та адреналін-індукованими агрегаціями прослідковувались тільки у 3 підгрупі (91% та 86,5%). З ристоміцином схильність до підвищення зберігались у 40% першої підгрупи, 46,2 % другої, а у третій – значення навпаки були нижчими за контрольні у 68,2%. Завдяки даному методу вдалось кількісно оцінити агрегаційну функцію тромбоцитів у кожній групі до проведення ЧКВ і встановити реакцію відповіді тромбоцитів на терапію відповідними препаратами.

### 3.3. Зміни тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами після інтервенційного втручання

На 2-3 добу після перкутанного коронарного втручання, повторно здійснили забір венозної крові для оцінки функціональної активності, враховуючи, що пацієнти отримували до проведення ЧКВ навантажувальні дози антиагрегантної терапії та адюванте лікування.

В процесі дослідження пацієнтів з ГКС розділили на дві підгрупи, залежно від лікування антитромбоцитарними препаратами (таблиця 3.3.1).

Таблиця 3.3.1

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ГКС після ЧКВ (Me [25%; 75])

Показники		ГКС після стентування		Група контролю	p
		підгрупа 1 АСК+К	підгрупа 2 АСК+Т		
Крива світлопропускання					
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	3,65** [2,18; 6,13]	0,88 [0,54; 1,52]	0,41 [0,2; 0,81]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Швидкість %/хв	1,95** [1,70; 2,40]	0,92 [0,83; 1,71]	1,13 [0,87; 1,63]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Час, хв	4,44** [4,25; 4,52]	3,42 [1,53; 4,24]	2,42 [0,2; 3,06]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
АДФ-індукована	Ступінь, %	19,75** [7,15; 43]	6,72** [2,49; 15,1]	63,2 [58; 68,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	53,8** [43,85;72,65]	9,77** [5,07; 29,5]	71,1 [58,8; 75,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Час, хв	1,33** [0,51; 2,53]	1,55** [0,41; 4,28]	4,39 [4,13; 4,46]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

## продовження таблиці 3.3.1

АК-індукована	Ступінь, %	10,6** [4,90; 58,5]	2,50** [1,23; 5,13]	64,9 [57,5; 71,2]	$p_1-p_2 < 0,001$
	Швидкість %/хв	12,65** [5,0; 19,3]	3,60** [2,57; 7,13]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Час, хв	4,34 [4,01; 4,54]	1,47** [0,13; 4,00]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_1-p_2 < 0,001$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	25,4** [16,95; 35,5]	6,96** [3,56; 13,9]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2 < 0,001$
	Швидкість %/хв	21,7** [12,2; 30,45]	11,14** [3,51; 24,1]	36,0 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,41** [4,36; 4,51]	4,14** [2,01; 4,46]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2 < 0,01$
Колаген-індукована	Ступінь, %	5,92** [1,07; 21,3]	1,96** [0,2; 8,48]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	8,58** [2,52; 38,05]	3,56** [0,86; 7,38]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Час, хв	4,35 [3,01; 4,54]	3,05** [0,07; 4,48]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2 < 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	54,15 [21,2; 81,9]	7,68** [3,0; 13,6]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2 < 0,001$
	Швидкість %/хв	55,4 [19,4; 104,5]	12,05** [3,58; 19,9]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2 < 0,001$
	Час, хв	4,04** [3,05; 4,33]	2,59** [1,21; 4,38]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2 > 0,05$

## Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$

Достовірними за кривою світлопропускання спонтанної агрегації і її параметрами в порівняння із контролем, були значення у групі з АСК+клопідогрель ( $p < 0,01$ ). Однак, між досліджуваними групами відмінності були значущими на рівні  $p < 0,001$  як за ступенем (3,65% [2,18; 6,13] vs 0,88% [0,54; 1,52]) так і швидкістю (1,95%/хв [1,70; 2,40] vs 0,92%/хв [0,83; 1,71]). Провели аналіз відношення шансів і встановили, що спонтанна агрегація у даному випадку являється прогностичним показником розвитку несприятливих подій у майбутньому (ВШ=15,4 (ДІ 5,43 – 92,4,  $p < 0,01$  з чутливістю 100% та специфічністю 70%). З індукторами агрегації АДФ, АК, адреналін та колаген вдалось досягнути значимі рівні зниження активності незалежно

від отриманого лікування ( $p < 0,01$ ). Однак, у групі АСК+тикагрелор зниження агрегаційного процесу відбувалось із ристоміцином ( $p < 0,01$ ).

Проводили оцінку значення активності тромбоцитарного гемостазу, досліджуючи середній розмір агрегантів у пацієнтів після перкутанного коронарного втручання (таблиця 3.3.2).

Таблиця 3.3.2

Показники параметрів середнього розміру агрегантів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після ЧКВ (Ме [25%; 75])

Показники		ГКС після стентування		Група контролю	p
		підгрупа 1 АСК+К	підгрупа 2 АСК+Г		
Середній розмір агрегантів					
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,38 [1,05; 1,67]	1,15 [0,95; 1,35]	1,19 [1,05; 1,39]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	0,38 [0,2; 0,54]	0,31 [0,20; 0,45]	0,39 [0,24; 0,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	4,38 [3,49; 4,52]	3,15 [2,05; 4,22]	3,55 [1,01; 4,41]	$p_{1-2} > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	10,62 [6,95; 12,95]	8,68* [3,30; 15,4]	15,8 [11,5; 19,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	26,4* [14,55; 41,4]	23,45* [3,48; 39]	47 [29,2; 65,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	0,26 [0,20; 0,34]	0,29 [0,17; 0,39]	0,16 [0,15; 0,21]	$p_{1-2} > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	2,64** [1,35; 4,22]	2,59** [1,93; 3,16]	13,9 [10,9; 16,8]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	1,35** [0,48; 5,92]	1,12** [0,32; 2,21]	41,8 [26,7; 54,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,33 [0,04; 4,31]	0,22 [0,03; 1,43]	0,4 [0,34; 1,08]	$p_{1-2} > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	6,53* [4,36; 9,81]	4,43* [2,62; 6,81]	11,9 [7,44; 14,8]	$p_{1-2} < 0,05$
	Швидкість ВО /хв	8,63* [4,95; 15,4]	3,79** [1,56; 9,15]	14,2 [9,51; 22,9]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,27 [1,10; 2,23]	1,17 [0,34; 3,14]	2,07 [1,11; 2,36]	$p_{1-2} > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	2,59** [1,70; 5,23]	2,12** [1,20; 3,23]	14,2 [10,9; 18,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	1,53** [0,62; 7,48]	1,48** [0,36; 3,23]	45,3 [31,5; 58,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,21 [0,20; 2,33]	0,40 [0,04; 2,18]	0,53 [0,44; 1,15]	$p_{1-2} > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	7,41* [5,06; 9,74]	2,54** [1,79; 5,88]	11,7 [9,54; 16,9]	$p_{1-2} > 0,05$

## продовження таблиці 3.3.2

	Швидкість ВО /хв	13,3 [7,12; 24,6]	2,36** [0,86; 15,2]	24,7 [16,3; 41,7]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	0,31 [0,18; 1,54]	0,47 [0,04; 2,45]	0,50 [0,29; 1,16]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

*Примітки:*

1. p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\* p<0,05 ; \*\*p<0,01

За середніми розмірами агрегатів достовірними в обох підгрупах виявились показники ступеня агрегації з індукторами АК, адреналіну та колагену в порівнянні із контрольними (p<0,05). Значення АДФ та ристоміцину були достовірними тільки у другій підгрупі відносно контролю (p<0,05). Показники спонтанної агрегації не відрізнялись у міжруповому аналізі та з групою контролю (p>0,05).

Досліджували параметри активності тромбоцитарного гемостазу після проведення ЧКВ у групі пацієнтів з ХКС на фоні отриманого лікування (таблиця 3.3.3).

## Таблиця 3.3.3

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ХКС після ЧКВ(Ме [25%; 75])

Показники		ХКС після стентування		Група контролю	p
		підгрупа 1 АСК+К	підгрупа 2 АСК+Г		
Крива світлопропускання					
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,38** [1,33; 4,37]	1,38** [0,84; 2,51]	0,41 [0,2; 0,81]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Швидкість %/хв	2,09** [1,78; 2,48]	1,72** [1,30; 2,13]	1,13 [0,87; 1,63]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Час, хв	4,35** [3,45; 4,48]	3,44* [2,09; 4,18]	2,42 [0,2; 3,06]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
АДФ- індукована	Ступінь, %	37,05** [26,0; 54,3]	26,2** [7,20; 34,0]	63,2 [58; 68,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Швидкість %/хв	54,15** [34,1; 63,3]	41,6** [18,6; 57,5]	71,1 [58,8; 75,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Час, хв	3,11** [1,14; 4,24]	1,40** [1,04; 3,40]	4,39 [4,13; 4,46]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
АК- індукована	Ступінь, %	11,3** [3,23; 24,1]	2,1** [0,84; 5,63]	64,9 [57,5; 71,2]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001



## продовження таблиці 3.3.3

	Швидкість %/хв	12,65** [4,59; 27,6]	2,69** [0,94; 5,45]	68,1 [52,6; 83,6]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Час, хв	4,44 [2,32; 4,55]	2,10** [0,07; 4,34]	4,48 [4,26; 4,54]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
Адреналін-індукована	Ступінь, %	20,75** [15,7; 40,4]	8,20** [4,0; 17,4]	59,9 [48,3; 64,4]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Швидкість %/хв	17,6** [11,1; 33,6]	10,6** [3,03; 21,3]	36,0 [29,6; 45,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,42** [4,30; 4,54]	4,34** [3,25; 4,53]	4,55 [4,49; 4,58]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
Колаген-індукована	Ступінь, %	35,9** [7,71; 58,6]	7,54** [3,83; 16,2]	69,8 [64,4; 73,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Швидкість %/хв	24,05** [7,49; 68,4]	5,90** [3,64; 16,4]	79,5 [71,7; 87,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Час, хв	4,42 [3,24; 4,52]	4,34 [2,46; 4,49]	4,47 [4,37; 4,53]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	40,05* [23,5; 75,9]	9,35** [6,18; 22,5]	65,7 [59,4; 75,3]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Швидкість %/хв	51,9 [14,7; 87,6]	11,45** [6,50; 31,9]	58,3 [47,8; 72,6]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Час, хв	4,05** [1,56; 4,36]	4,10** [2,34; 4,30]	4,41 [4,18; 4,47]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

Примітки:

1. p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub> – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\* p<0,05 ; \*\*p<0,01

За кривою світлопропускання спонтанної агрегації, у пацієнтів з ХКС незалежно від вибору ПАТТ показники ступеня, швидкості та часу були відмінними від контрольних значень (p<0,01), різницю прослідковували і між досліджуваними групами АСК+клопідогрель та АСК+тикагрелор за такими ж параметрами як ступенем (2,38% [1,33; 4,37] vs 1,38% [0,84; 2,51]) так і швидкістю (2,09%/хв [1,78; 2,48] vs 1,72%/хв [1,30; 2,13]) при p<0,05. Незважаючи на отриману терапію, підвищення ступеня спонтанної агрегації у 5,8 в групі АСК +клопідогрель та 3,4 рази в групі АСК +тикагрелор, вказує на те, що у пацієнтів зберігаються високі значення функціональної активності тромбоцитів. Провели оцінку відношення шансів за для прогнозування повторних серцево-судинних подій (ВШ=5,06; ДІ 1,33 – 32,1; p=0,03 з Se – 90% та Sp – 36,7%; PPV– 58,7%, NPV –78,6%)

При використанні індукторів, достовірним залишається зниження ступеня в обох групах з усіма наявними індукторами агрегації ( $p < 0,05$ ). Параметри зниження швидкості з усіма індукторами спостерігається тільки в другій групі ( $p < 0,01$ ), в той час, як у першій не має відмінності між контрольною групою тільки з ристоміцином ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів з ХКС після проведеного стентування маркером у виникненні наслідків подій залишається спонтанна агрегація тромбоцитів.

Проводили оцінку за середніми розмірами агрегатів у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом, яким проводилось стентування коронарних артерій (таблиця 3.3.4)

Таблиця 3.3.4

Показники параметрів середнього розміру агрегатів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після ЧКВ (Me [25%; 75])

Показники		ХКС після стентування		Група контролю	p
		підгрупа 1	підгрупа 2		
Середній розмір агрегатів					
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,31 [1,11; 1,62]	1,15 [1,05; 1,36]	1,19 [1,05; 1,39]	$p_{1-2} < 0,05$
	Швидкість ВО /хв	0,35 [0,25; 0,56]	0,32 [0,20; 0,70]	0,39 [0,24; 0,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	4,42 [2,32; 4,55]	4,22 [1,19; 4,47]	3,55 [1,01; 4,41]	$p_{1-2} > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	9,61** [6,44; 12,2]	9,16** [3,72; 14,6]	15,8 [11,5; 19,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	23,45** [9,28; 36,8]	14,5** [3,26; 33,8]	47 [29,2; 65,5]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	0,33** [0,23; 0,40]	0,28** [0,22; 0,39]	0,16 [0,15; 0,21]	$p_{1-2} > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	3,02** [1,59; 5,49]	2,16** [1,31; 3,28]	13,9 [10,9; 16,8]	$p_{1-2} > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	2,07** [0,91; 6,78]	0,58** [0,33; 2,56]	41,8 [26,7; 54,1]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	0,34 [0,04; 3,25]	0,05* [0,03; 1,43]	0,4 [0,34; 1,08]	$p_{1-2} > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	7,32* [4,67; 8,85]	3,88** [2,38; 8,04]	11,9 [7,44; 14,8]	$p_{1-2} < 0,05$
	Швидкість ВО /хв	5,76** [2,41; 13,0]	5,46** [2,54; 12,9]	14,2 [9,51; 22,9]	$p_{1-2} > 0,05$
	Час, хв	1,24 [0,59; 3,00]	1,27 [1,0; 2,30]	2,07 [1,11; 2,36]	$p_{1-2} > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	4,90** [2,49; 9,09]	3,38** [1,93; 5,36]	14,2 [10,9; 18,1]	$p_{1-2} > 0,05$

## продовження таблиці 3.3.4

	Швидкість ВО /хв	6,64** [1,23; 15,3]	3,65** [1,42; 9,01]	45,3 [31,5; 58,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,12 [0,37; 3,17]	1,33 [0,28; 2,57]	0,53 [0,44; 1,15]	$p_1-p_2 > 0,05$
Ристоміцин- індукована	Ступінь, ВО	8,0* [5,14; 12,4]	6,0** [2,54; 11,34]	11,7 [9,54; 16,9]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	10,35** [5,23; 25,7]	4,84** [1,45; 18,2]	24,7 [16,3; 41,7]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,26 [0,22; 2,31]	1,24 [0,17; 2,42]	0,50 [0,29; 1,16]	$p_1-p_2 > 0,05$

Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$

За оцінкою середніх розмірів агрегатів між досліджуваними групами в порівнянні із контролем зміни спостерігали тільки з індукторами агрегації. ( $p < 0,05$ ). У міжгруповій оцінці значення набули достовірності тільки з адреналін-індукованою реакцією ( $p < 0,05$ ). Зі спонтанною агрегацією відмінностей набули статистичних значень між групами за ступенем агрегації ( $p < 0,05$ ), але не були достовірними з контрольними показниками ( $p > 0,05$ ).

### Результати роботи представлені у публікаціях

1. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Сало С.В. Гемостазіологічні аспекти черезшкірного коронарного втручання: перипроцедуральні зміни активності тромбоцитарної ланки гемокоагуляції на тлі попередньої подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023. 31(3). С. 36-44.  
[https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/KN045-3644](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/KN045-3644)

2. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з гострим коронарним синдромом після стентування коронарних артерій. Перспективи та інновації науки. 2023. № 14(32). С. 1000-1006  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1000-1006](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1000-1006)

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ СУПУТНЬОЇ КОМОРИДНОЇ ПАТОЛОГІЇ НА СТАН ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ТА ХРОНІЧНИМ КОРОНАРНИМИ СИНДРОМАМИ

У даному розділі представлені результати впливу супутніх захворювань, таких як COVID-19 та цукровий діабет 2-го типу на функціональну активність тромбоцитів.

#### 4.1. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих після перенесеної COVID-19 інфекції

Усіх пацієнтів з гострим коронарним синдром поділили залежно від наявності чи відсутності в анамнезі COVID-19 на дві підгрупи (таблиця 4.1.1).

*Таблиця 4.1.1*

Активність тромбоцитарного гемостаза у пацієнтів з ГКС залежно  
від перенесеної COVID-19 інфекції

Показники		Гострий коронарний синдром		Група контролю	p
		підгрупа 1 COVID-19 (+)	підгрупа 2 COVID-19 (-)		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,63** [1,72; 6,01]	1,12 * [0,79; 1,91]	0,41 [0,20; 0,81]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	2,05** [1,71; 3,12]	1,71* [1,32; 2,93]	1,13 [0,87; 1,63]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05
	Час, хв	4,40** [4,19; 4,52]	3,57 [1,59; 4,35]	2,42 [0,20; 3,06]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
АДФ-індукована	Ступінь, %	60,6 [41,2; 68,4]	21,4** [9,23; 73,8]	63,2 [58; 68,1]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,001
	Швидкість %/хв	71 [52,4; 80,8]	52,1* [12,7; 74,7]	71,1 [58,8; 75,5]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,05
	Час, хв	4,30 [2,55; 4,51]	1,05** [0,54; 3,53]	4,39 [4,13; 4,46]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
АК-індукована	Ступінь, %	21,1** [10,3; 53,8]	6,07** [2,21; 28,9]	64,9 [57,5; 71,2]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
	Швидкість %/хв	32,9* [11,0; 59,6]	6,72** [2,84; 29,4]	68,1 [52,6; 83,6]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> <0,01
	Час, хв	4,34 [4,16; 4,48]	3,50** [1,21; 4,40]	4,48 [4,26; 4,54]	p <sub>1</sub> -p <sub>2</sub> >0,05

продовження таблиці 4.4.1

Адреналін-індукована	Ступінь, %	43,7* [23,2; 61,8]	13,9** [6,93; 34,02]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2<0,01$
	Швидкість %/хв	33,3 [14,8; 44,8]	13,6** [7,11; 29,2]	36 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2<0,05$
	Час, хв	4,49 [4,39; 4,58]	4,39* [4,29; 4,56]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2>0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	40,7 [10,4; 73,8]	4,05** [1,22; 23,7]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2<0,01$
	Швидкість %/хв	45,2* [17,4; 76,5]	6,13** [1,75; 23,4]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2<0,001$
	Час, хв	4,52 [4,44; 4,58]	4,47 [2,23; 4,56]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2>0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	51,2 [33,7; 75,8]	17,1** [3,0; 71,6]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2<0,05$
	Швидкість %/хв	46,6 [22,5; 66,2]	15,4** [5,48; 65,4]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,30 [2,36; 4,46]	3,31** [1,54; 4,38]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2>0,05$

Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи

2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p<0,05$  ; \*\* $p<0,01$

За оцінкою тромбоцитарного гемостазу встановили, що у пацієнтів з ГКС на фоні перенесеної COVID-19 інфекції спостерігали підвищення рівня спонтанної агрегації за ступенем та швидкістю, незалежно від отриманої ПАТТ і були достовірно значими із контрольними показниками ( $p<0,05$ ). У міжгруповому аналізі відмінності зберігалися тільки за ступенем спонтанної агрегації (2,63% [1,72; 6,01] vs 1,12% [0,79; 1,91]) ( $p<0,01$ ). Дослідили відношення шансів спонтанної агрегації у пацієнтів, які перенесли COVID-19 (ВШ=8,27 (ДІ 1,35 – 92,7,  $p=0,01$  з Se – 92,3% та Sp – 42,1%; PPV– 68,6%, NPV–80%). Таким чином COVID-19 залишається прогностичним фактором до розвитку можливих ускладнень з боку серцево-судинної системи на підставі оцінки ступеня спонтанної агрегації.

При використанні індукторів у групі пацієнтів, в яких не було ознак COVID-19 зберігається адекватна відповідь агрегаційного процесу на АДФ, АК, адреналін, колаген, ристоміцин ( $p<0,01$ ), в той час як у пацієнтів на фоні COVID-19

достовірною залишалась відповідь тільки на АК та адреналін-стимульовані індукції ( $p < 0,05$ ).

Оцінювали агрегатограми пацієнтів з ХКС в анамнезі яких теж була перенесена COVID-19 інфекція (таблиця 4.1.2.)

Таблиця 4.1.2

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у хворих з ХКС залежно від перенесеної COVID-19 інфекції (Me [25%; 75])

Показники		Хронічний коронарний синдром		Група контролю	P
		підгрупа 1 COVID-19 +	підгрупа 2 COVID-19-		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,65** [1,22; 5,45]	1,36** [0,82; 2,16]	0,41 [0,20; 0,81]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Швидкість %/хв	2,15** [1,74; 3,29]	1,73** [1,38; 2,19]	1,13 [0,87; 1,63]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Час, хв	4,36** [3,59; 4,53]	4,19** [3,25; 4,42]	2,42 [0,20; 3,06]	$p_1-p_2 > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, %	64,3 [36,6; 74,7]	48,2 [24,2; 73,8]	63,2 [58; 68,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	69,5 [53,9; 84,6]	62,5 [39,0; 79,3]	71,1 [58,8; 75,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,39 [1,59; 4,53]	4,16 [1,13; 4,47]	4,39 [4,13; 4,46]	$p_1-p_2 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	17,3** [8,9; 53,5]	11,0** [3,54; 55,6]	64,9 [57,5; 71,2]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	40,3* [11,9; 69,5]	20,6** [20,6; 84,9]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,22* [2,58; 4,45]	4,13* [2,41; 4,49]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_1-p_2 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	33,2** [20,2; 61,8]	40,4** [11,4; 59,9]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	23,5** [16,6; 39,1]	27,75** [10,9; 37,2]	36 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,53 [4,44; 4,56]	4,41 [4,16; 4,54]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	63,5 [14,4; 74,6]	22,35** [3,03; 68,5]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	39,2** [10,3; 64,9]	14,3** [4,28; 64,5]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,51 [4,32; 4,55]	4,46 [4,03; 4,57]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2 > 0,05$

продовження таблиці 4.1.2

Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	64,6 [35,8; 87,6]	41,4 [12,9; 77,45]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2>0,05$
	Швидкість %/хв	59,8 [26,2; 96]	56,15 [13,3; 82,1]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,37 [3,45; 4,57]	4,30 [3,14; 4,49]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2>0,05$

Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p<0,05$  ; \*\* $p<0,01$

Аналізуючи дані показників спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у групі хворих з ХКС, які перенесли COVID-19 спостерігається підвищення кривої світлопропускання спонтанної агрегації тромбоцитів (ступінь 2,65% [1,22; 5,44] vs 0,41% [0,20; 0,81]  $p<0,01$ ), її швидкість (2,15 %/хв [1,74; 3,29] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p<0,01$ ), та час (4,36 хв. [3,59; 4,53] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06]  $p<0,01$ ) відносно групи контролю. У пацієнтів в анамнезі яких відсутні дані COVID-19 теж спостерігались зміни у функціональній активності тромбоцитів (ступінь 1,36% [0,82; 2,16] vs 0,41% [0,20; 0,81]  $p<0,01$ ), її швидкість (1,73 %/хв [1,38; 2,19] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p<0,01$ ), та час (4,19 хв. [3,25; 4,42] vs 2,42 [0,20; 3,06]  $p<0,01$ ) в порівнянні із референтними показниками. Між підгрупами 1 та 2 дані за ступенем та швидкістю кривої світлопропускання також відрізнялись (ступінь 2,65% [1,22; 5,44] vs 1,36% [0,82; 2,16]; швидкість (2,15 %/хв [1,74; 3,29] vs 1,73 %/хв [1,38; 2,19],  $p<0,05$ ). З індукторами агрегації у двох підгрупах не виявлено достовірних відмінностей. статистично значимі були показники з індукторами АК, адреналіном, колагеном на рівні  $p<0,05$  відносно контролю. При індукції з АДФ та ристоміцином, результати між групами та з групою контролю не відрізнялись на рівні  $p>0,05$ .

#### 4.2. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з та без цукрового діабету 2-го типу

Наявність гіперглікемії впливає на порушення гемостазу, тим самим є провокуючим чинником до тромботичних уражень. Враховуючи цей факт, оцінювали

показники як із спонтанною агрегацією, так із індуктором. Виділили пацієнтів з ГКС та наявним ЦД та підгрупу ГКС без ЦД (таблиця 4.2.1)

Таблиця 4.2.1

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ГКС з та без ЦД (Me [25%; 75])

Показники		Гострий коронарний синдром		Група контролю	p
		ЦД +	ЦД –		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,34** [1,79; 4,73]	1,12 * [0,79; 1,91]	0,41 [0,20; 0,81]	$p_1-p_2 < 0,001$
	Швидкість %/хв	1,89** [1,76; 2,48]	1,71* [1,32; 2,93]	1,13 [0,87; 1,63]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,33** [4,24; 4,46]	3,57 [1,59; 4,35]	2,42 [0,20; 3,06]	$p_1-p_2 < 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, %	32,5** [9,9; 56,3]	21,4** [9,23; 73,8]	63,2 [58; 68,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	54 [29,5; 75,8]	52,1* [12,7; 74,7]	71,1 [58,8; 75,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,24 [2,10; 4,45]	1,05** [0,54; 3,53]	4,39 [4,13; 4,46]	$p_1-p_2 < 0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	8,78** [3,40; 46,7]	6,07** [2,21; 28,9]	64,9 [57,5; 71,2]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	7,96** [5,80; 39,6]	6,72** [2,84; 29,4]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,23 [3,24; 4,48]	3,50** [1,21; 4,40]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_1-p_2 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	29,4** [17,3; 38,2]	13,9** [6,93; 34,02]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Швидкість %/хв	20,5** [13,1; 28,4]	13,6** [7,11; 29,2]	36 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,53 [4,49; 4,56]	4,39* [4,29; 4,56]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	10,7** [5,45; 42,1]	4,05** [1,22; 23,7]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість %/хв	11,3** [3,96; 46,3]	6,13** [1,75; 23,4]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,43 [3,21; 4,50]	4,47 [2,23; 4,56]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	46 [25,3; 66,5]	17,1** [3,0; 71,6]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2 > 0,05$



## продовження таблиці 4.2.1

	Швидкість %/хв	36,5 [20,7; 70,2]	15,4** [5,48; 65,4]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,16 [3,04; 4,39]	3,31** [1,54; 4,38]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2>0,05$

*Примітки:*

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p<0,05$  ; \*\* $p<0,01$

У пацієнтів з ГКС та ЦД значення показників спонтанної агрегації перевищують контрольні у 5,7 рази в той час як у групі без супутнього ЦД теж є схильність до гіперагрегаційних властивостей більше як у 2,9 рази. Між собою досліджувані підгрупи мають відмінності на рівні  $p<0,001$  за ступенем спонтанної агрегації (2,34% [1,79; 4,73] vs 1,12% [0,79; 1,91]  $p<0,01$ ).

Оцінюючи дію індукторів, зокрема, АДФ, АК, колагену та ристоміцину між двома підгрупами не виявилось відмінностей ( $p>0,05$ ), але розбіжності набули достовірних значень між групою контролю ( $p<0,05$ ). З адреналін-індукцією показники були достовірними між групами обстежених та із контрольними значеннями.

Порівнювали значення функціональної активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ХКС залежно від наявності супутнього ЦД (таблиця 4.2.2).

*Таблиця 4.2.2*

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ХКС з та без ЦД (Me [25%; 75])

Показники		Хронічний коронарний синдром		Група контролю	p
		ЦД +	ЦД –		
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,16** [1,15; 5,78]	1,08 * [0,82; 1,41]	0,41 [0,20; 0,81]	$p_1-p_2<0,05$
	Швидкість %/хв	2,40** [1,71; 4,13]	1,49 [0,88; 1,84]	1,13 [0,87; 1,63]	$p_1-p_2<0,05$
	Час, хв	4,43** [3,38; 4,54]	4,06 [3,25; 4,24]	2,42 [0,20; 3,06]	$p_1-p_2>0,05$

## продовження таблиці 4.2.2

АДФ-індукована	Ступінь, %	55 [30,8; 72,6]	56,05 [26,8; 71,9]	63,2 [58; 68,1]	$p_1-p_2>0,05$
	Швидкість %/хв	59,5 [33; 84,6]	63,5 [43,45; 72,6]	71,1 [58,8; 75,5]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,43 [2,16; 4,51]	4,21 [2,13; 4,48]	4,39 [4,13; 4,46]	$p_1-p_2>0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	12,4** [7,77; 55,6]	13,6** [2,07; 57,4]	64,9 [57,5; 71,2]	$p_1-p_2>0,05$
	Швидкість %/хв	37,1 [15,8; 91,4]	13,4* [3,1; 84,9]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,30 [4,05; 4,55]	4,05 [0,17; 4,48]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_1-p_2>0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, %	40,4* [15,5; 61,8]	27,3** [10,04; 51,5]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2>0,05$
	Швидкість %/хв	33,3 [14,3; 43,8]	15,35** [8,65; 33,5]	36 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,55 [4,51; 4,56]	4,41** [4,20; 4,52]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2<0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	32,1 [11,5; 74,5]	18,85** [4,17; 67,4]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2>0,05$
	Швидкість %/хв	39,2** [10,3; 64,9]	14,3** [4,28; 64,5]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,51 [4,32; 4,55]	4,46 [4,03; 4,57]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2>0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	63,1 [31,7; 71,3]	60,35 [21,3; 77,45]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2>0,05$
	Швидкість %/хв	45,4 [26,7; 68]	56,15 [12,6; 78,3]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,39 [2,09; 4,57]	3,34 [3,33; 4,53]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2>0,05$

## Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю

\*  $p<0,05$  ; \*\* $p<0,01$

Аналізуючи дані агрегатограм у пацієнтів з ХКС слід зауважити, що достовірної різниці між групами пацієнтів із супутнім ЦД та відсутністю ЦД при дії індукторів АДФ, АК, адреналіну, колагену та ристоміцину не вдалось виявити ( $p>0,05$ ). Натомість, за даними спонтанної агрегації достовірним залишається збільшення показника ступеня (2,16% [1,15; 5,78] vs 1,08% [0,82; 1,41]  $p<0,05$ ) та швидкості (2,40 %/хв [1,71; 4,13] vs 1,49 %/хв [0,88; 1,84]  $p<0,05$ ), між досліджуваними групами. У порівнянні із контрольними показниками, достовірно

значущими залишаються значення спонтанної агрегації АК- та адреналін індукованої агрегації що з підгрупою з ЦД, так і без супутньої коморбідної патології. З іншими індукторами агрегації, зокрема з колегеном (за ступенем та швидкістю) достовірних значень вдалось досягнути тільки у пацієнтів без наявного ЦД 2-го типу ( $p < 0,01$ ).

**Результати даного розділу висвітлені у публікаціях:**

1. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом після перенесеної COVID-19 інфекції. Перспективи та інновації науки. 2023. № 13(31). С. 718-726  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-718-726](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726)

2. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Вплив супутнього цукрового діабету на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами. Перспективи та інновації науки. 2023. № 15(33). С. 1130-1138  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)

**РОЗДІЛ 5**  
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПАТТ У РІЧНОМУ**  
**СПОСТЕРЕЖЕННІ**

**5.1. Аналіз показників активності тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів на фоні подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж 12-ти місяців**

Для оцінки ефективності від проведеної антитромбоцитарної терапії оцінили показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів, які впродовж 12-ти місяців отримували ПАТТ. Нами проводився аналіз агрегатограм 39 пацієнтів. Обстежуваних поділили на дві групи залежно від лікування. Перша підгрупа хворих отримувала ПАТТ комбінації АСК+клопідогрель, а друга – ПАТТ АСК+тикагрелор. Провели функціональну оцінку тромбоцитарного гемостазу за кривою світлопропускання (таблиця 5.1.1.)

*Таблиця 5.1.1*

Показники параметрів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після 12-ти місячної ПАТТ (Me [25%; 75%])

Показники		ІХС		Група контролю	р
		підгрупа 1 АСК+К	підгрупа 2 АСК+Т		
Крива світлопропускання					
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	2,12** [1,42; 2,99]	0,9 [0,2; 1,79]	0,41 [0,20; 0,81]	$p_1-p_2 < 0,05$
	Швидкість %/хв	1,81** [1,68; 2,74]	1,51 [0,89; 1,99]	1,13 [0,87; 1,63]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,24** [3,47; 4,37]	3,44 [1,53; 4,31]	2,42 [0,20; 3,06]	$p_1-p_2 < 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, %	44,9* [34,4; 62,6]	25,2** [5,14; 46,4]	63,2 [58; 68,1]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Швидкість %/хв	60,15 [54,6; 78,4]	49,3 [21,9; 66,1]	71,1 [58,8; 75,5]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Час, хв	2,24 [1,18; 3,57]	1,08 [0,46; 3,03]	4,39 [4,13; 4,46]	$p_1-p_2 < 0,05$
АК-індукована	Ступінь, %	48,5* [11,3; 68,4]	5,67** [1,72; 26,7]	64,9 [57,5; 71,2]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Швидкість %/хв	58,9 [13,5; 78,2]	7,25** [3,52; 43,9]	68,1 [52,6; 83,6]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Час, хв	4,26 [3,31; 4,48]	3,26* [1,45; 4,26]	4,48 [4,26; 4,54]	$p_1-p_2 > 0,05$

## продовження таблиці 5.1.1

Адреналін-індукована	Ступінь, %	21,95** [13,1; 28,6]	8,79** [3,90; 17,8]	59,9 [48,3; 64,4]	$p_1-p_2<0,05$
	Швидкість %/хв	15,2** [10,3; 21,5]	10,9** [3,9; 18,8]	36 [29,6; 45,5]	$p_1-p_2>0,05$
	Час, хв	4,52 [4,22; 4,57]	4,27 [3,53; 4,55]	4,55 [4,49; 4,58]	$p_1-p_2>0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, %	52,2* [5,5; 70,6]	1,88** [0,63; 28,6]	69,8 [64,4; 73,5]	$p_1-p_2<0,01$
	Швидкість %/хв	69,4** [9,74; 77,7]	7,13** [0,89; 20,4]	79,5 [71,7; 87,1]	$p_1-p_2<0,05$
	Час, хв	4,46 [4,30; 4,55]	4,39** [0,09; 4,35]	4,47 [4,37; 4,53]	$p_1-p_2<0,01$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	66,3 [21,9; 72,7]	8,79** [5,67; 34,9]	65,7 [59,4; 75,3]	$p_1-p_2<0,01$
	Швидкість %/хв	49,9 [19,3; 70,5]	13,1** [6,79; 42,0]	58,3 [47,8; 72,6]	$p_1-p_2<0,05$
	Час, хв	4,34 [2,41; 4,46]	2,21** [1,10; 3,20]	4,41 [4,18; 4,47]	$p_1-p_2<0,01$

Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю \*  $p<0,05$ ;  
\*\* $p<0,01$
3. К – клопідогрель
4. Т – тикагрелор

Аналізуючи показники кривої світлопропускання за спонтанною агрегацією, слід відмітити збільшення всіх параметрів показників у групі АСК+клопідогрель (ступінь 2,12% [1,42; 2,99] vs 0,41% [0,20; 0,81] , її швидкість (1,81 %/хв [1,68; 2,74] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p<0,01$ ), та час (4,24 хв. [3,47; 4,37] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06] ) відносно групи контролю ( $p<0,01$ ). У групі АСК+тикагрелор значення не набували статистичних відмінностей між контрольними показниками ( $p>0,05$ ). Проте, у міжгруповому порівнянні АСК+К та АСК+Т вдалось досягнути статистичної різниці між двома дослідними групами за ступенем кривої світлопропускання (ступінь 2,12% [1,42; 2,99] vs 0,90% [0,20; 1,79]  $p<0,05$ ). Таким чином, ступінь спонтанної агрегації у групі АСК+клопідогрель перевищував показники значень контрольної групи у 5,2 рази, в той час, як у групі АСК+Т – тільки 2,1 рази.

З індукторами агрегації АДФ, АК, адреналін та колаген у досліджуваних групах з різними схемами ПАТТ була міжгрупова відмінність та достовірність значень із групою контролю ( $p < 0,05$ ). З ристоміцином (за ступенем та швидкістю агрегації) достовірно значущими виявились показники саме у групі АСК+Т з контролем ( $p < 0,01$ ) та із групою АСК+К ( $p < 0,01$ ).

Порівнювали дані середнього розміру агрегатів впродовж 12-ти місяців ПАТТ (таблиця 5.1.2).

Таблиця 5.1.2

Показники параметрів середнього розміру агрегатів тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після річного спостереження (Me [25%; 75%])

Показники		ІХС (n=39)		Група контролю	p
		Група 1 АСК+К	Група 2 АСК+Т		
Середній розмір агрегатів					
Спонтанна агрегація	Ступінь, ВО	1,28 [1,05; 1,79]	1,18 [0,99; 1,29]	1,19 [1,05; 1,39]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	0,31 [0,23; 0,47]	0,28 [0,20; 0,35]	0,39 [0,24; 0,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	4,47 [3,43; 4,53]	4,40 [3,53; 4,51]	3,55 [1,01; 4,41]	$p_1-p_2 > 0,05$
АДФ-індукована	Ступінь, ВО	14,05 [11,5; 18,6]	11,1 [8,49; 17,7]	15,8 [11,5; 19,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	37,6 [29,9; 52,3]	38,2 [22,9; 57,9]	47 [29,2; 65,5]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,25** [0,21; 0,38]	0,28** [0,22; 0,33]	0,16 [0,15; 0,21]	$p_1-p_2 > 0,05$
АК-індукована	Ступінь, ВО	11 [5,47; 14,9]	4,34** [2,73; 9,24]	13,9 [10,9; 16,8]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Швидкість ВО /хв	16,3* [4,23; 35]	2,59** [0,83; 6,15]	41,8 [26,7; 54,1]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	0,54 [0,30; 2,09]	0,50 [0,04; 2,53]	0,40 [0,34; 1,08]	$p_1-p_2 > 0,05$
Адреналін-індукована	Ступінь, ВО	7,88 [3,38; 11,2]	5,21** [3,45; 7,66]	11,9 [7,44; 14,8]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	7,45 [3,59; 16,9]	4,14** [1,91; 14,2]	14,2 [9,51; 22,9]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	3,01 [1,23; 4,38]	1,51 [1,20; 4,45]	2,07 [1,11; 2,36]	$p_1-p_2 > 0,05$
Колаген-індукована	Ступінь, ВО	8,05* [3,35; 13,7]	2,36** [1,20; 8,26]	14,2 [10,9; 18,1]	$p_1-p_2 < 0,01$
	Швидкість ВО /хв	12,8** [3,61; 32,5]	1,41** [0,36; 4,30]	45,3 [31,5; 58,5]	$p_1-p_2 < 0,01$

продовження таблиці 5.1.2

	Час, хв	0,57 [0,45; 3,23]	1,44 [0,03; 4,01]	0,53 [0,44; 1,15]	$p_1-p_2 > 0,05$
Ристоміцин-індукована	Ступінь, ВО	9,78 [4,24; 13,9]	3,81* [1,72; 11,5]	11,7 [9,54; 16,9]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Швидкість ВО /хв	16,55* [5,34; 26,2]	3,21** [1,23; 22,2]	24,7 [16,3; 41,7]	$p_1-p_2 > 0,05$
	Час, хв	1,25 [0,36; 2,40]	0,54 [0,13; 2,17]	0,50 [0,29; 1,16]	$p_1-p_2 > 0,05$

Примітки:

1.  $p_1-p_2$  – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи
  2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю
- \*  $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$

За показниками середнього розміру агрегатів звертає на себе увагу відсутність достовірності значень спонтанної та АДФ-індукованої агрегації що між дослідними групами, що із контрольними показниками ( $p > 0,05$ ). Однак, з АК, адреналін та ристоміцин-індукцією у групі АСК+Г залишається відмінність в порівнянні із контрольними значеннями ( $p < 0,05$ ). При дії колагену спостерігається пригнічення ступення та швидкості що у міжгруповому аналізі ( $p < 0,01$ ) так і між контрольними значеннями ( $p < 0,05$ ).

## 5.2. Несприятливі серцево-судинні події впродовж річного спостереження та прогнозування ризику у хворих з ішемічною хворобою серця

Пацієнти, які мають обтяжливий спадковий анамнез, коморбідні захворювання, а також перенесений гострий коронарний синдром чи інвазивне втручання (ЧКВ, АКШ) залишаються групою високого ризику виникнення повторних несприятливих серцево-судинних подій.

Нами було обстежено 128 пацієнтів, які розподілені на дві основні групи з ГКС та ХКС. На етапі проведення коронарографії із дослідження виключили 18 пацієнтів. Після стентування, на 2-3 добу проводили повторне визначення функціональної активності тромбоцитів у 110 хворих із розрахунком показників . Першим періодом спостереження склало 12 місяців з моменту ЧКВ. Впродовж цього періоду, в телефонному режимі проводили опитування відносно серцево-судинних

подій, факторів ризику супутніх захворювань та отриманої тромбоцитарної терапії. Після 12-ти місяців, провели повторну оцінку тромбоцитраного гемостазу 39 пацієнтам. Серед обстежуваних впродовж року часу відбулись наступні події (табл. 5.2.1)

Таблиця 5.2.1

## Кількість ССП впродовж річного спостереження

Показники	Кількість подій
ГКС з ST	8
Нестабільна стенокардія	16
Реваскуляризація ретромбоз стенту	4
Гостре порушення мозкового кровообігу	4
Тромбоз глибоких вен	2
Смерть	1

Впродовж річного спостереження в обстежуваних нами пацієнтів найчастіше виникали прояви нестабільної стенокардії та ГКС з елевацією ST.

На основі отриманих даних, провели аналіз використовуючи криву виживаності, щоб оцінити чи була різниця між групами ГКС і ХКС у розвитку наслідків ССЗ впродовж року (рис. 5.2.1.)

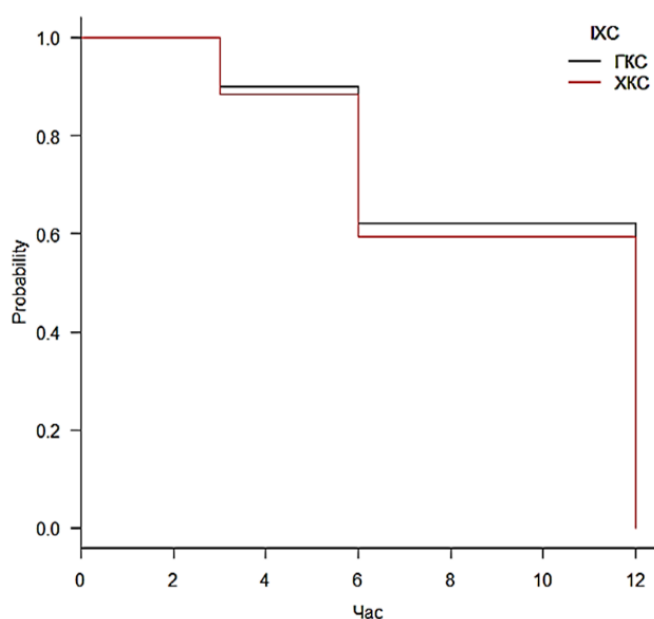


Рис. 5.2.1 Крива виживаності пацієнтів із різними формами ІХС



Представлені дані аналізу свідчать про те, що немає різниці між ГКС та ХКС у розвитку несприятливих серцево-судинних подій ( $p=0,76$ ).

Впродовж річного спостереження серед включених нами пацієнтів були і ті, які хворіли на ЦД (рис 5.2.2)

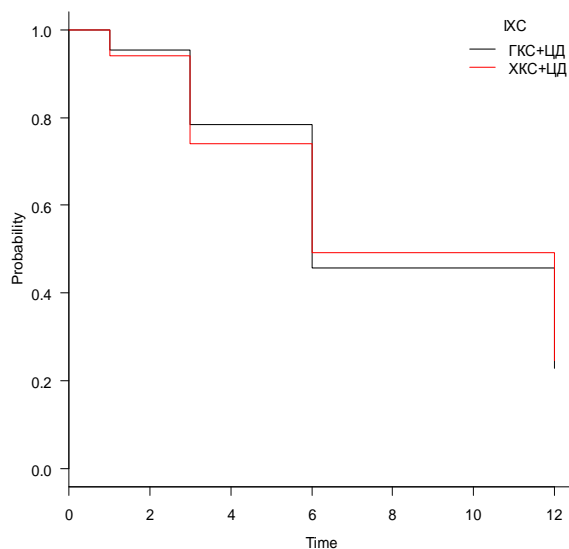


Рис. 5.2.2 Крива виживаності пацієнтів із різними формами ІХС та ЦД 2-типу

Провдений аналіз свідчить про відсутність відмінностей розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів з ГКС та ХКС в залежності від наявного ЦД ( $p=0,98$ ).

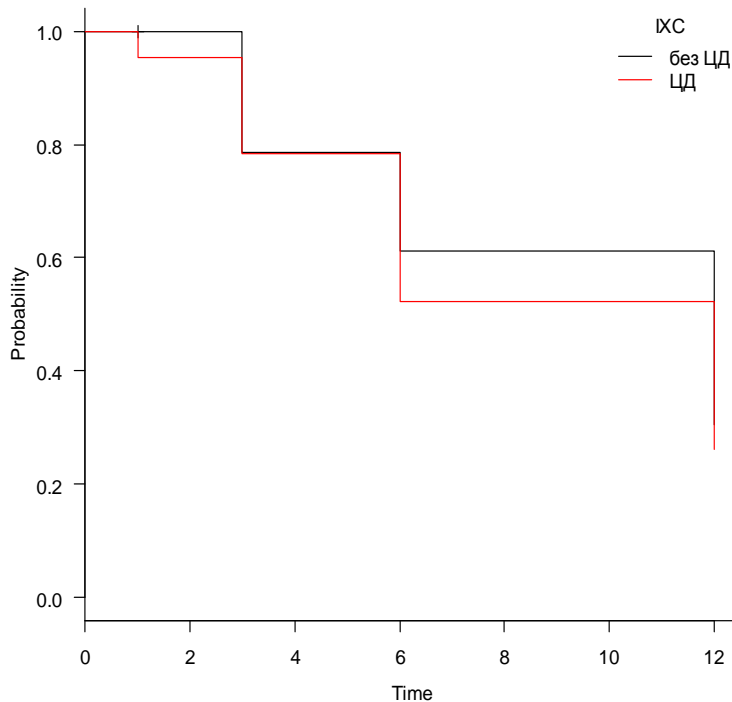


Рис. 5.2.3 Крива виживаності пацієнтів з та без ЦД 2-типу

Графічно зображений аналіз порівняння пацієнтів із та без ЦД не відображає статистично значимої різниці у групах спостереження ( $p=0,69$ ).

Таким чином, у хворих з ішемічною хворобою серця та наявністю супутнього цукрового діабету 2 типу нівелює різницю щодо ймовірності виникнення повторних тромботичних ускладнень упродовж річного періоду спостереження між групами хворих із хронічним та гострим коронарним синдромом.

Оцінювали криву виживаності залежно від перенесеної COVID-19 інфекції (рис.5.2.3)

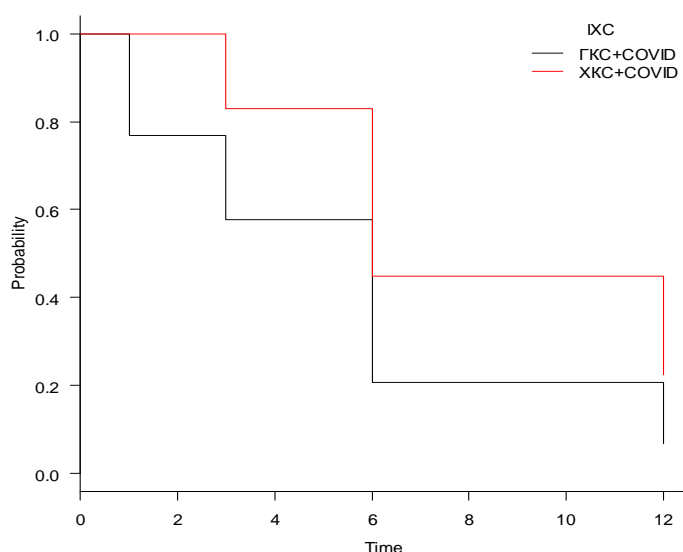


Рис. 5.2.4 Крива виживаності у пацієнтів із ІХС після COVID-19

Дані проведеного аналізу свідчать про те, що у групі хворих з ХКС частота виживання без розвитку ССП є кращою в порівнянні з ГКС ( $p=0,01$ ). Медіана виживання в обох групах складала 6 місяців. Очевидно, наявність COVID-19 прогностично несприятливо впливає на частоту виникнення серцево-судинних подій саме у групі хворих з ГКС.

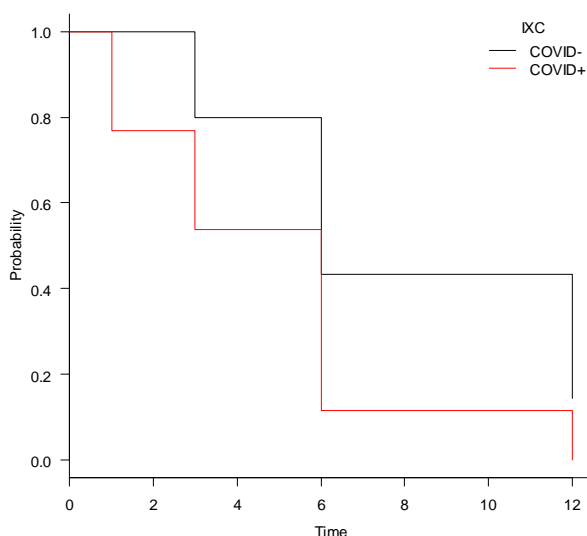


Рис. 5.2.5 Крива розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із ІХС залежно від анамнзу COVID-19

При порівняльному аналізі, серед всіх обстежуваних пацієнтів які хворіли або не хворіли коронавірусною інфекцією прослідковується різниця у виникненні небажаних серцево-судинних подій. У групі хворих, анамнез яких був обтяжливий відносно захворювання на COVID-19 мали прогностично несприятливі наслідки виникнення повторних ішемічних подій в порівнянні із тими, хто не хворів ( $p < 0.0009$ )

Оцінку виживання без розвитку несприятливих серцево-судинних подій провели залежно від режиму подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж року (рис. 5.2.6).

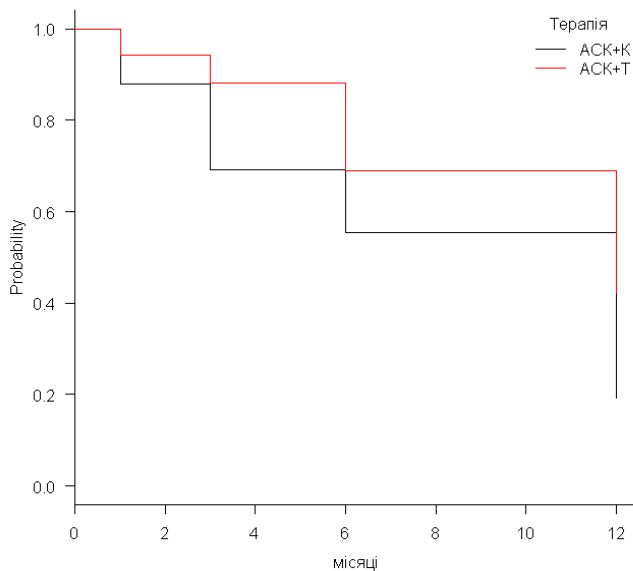


Рис 5.2.6 Виживання без серцево-судинних подій залежно від отриманої терапії

За результатами побудови кривої виживаності показано, що на фоні отриманої терапії в комбінації АСК+тикагрелор частота уникнення серцево-судинних подій є кращою в порівнянні із пацієнтами, які отримували ПАТТ на основі АСК+клопідогрель ( $p = 0,0214$ ). Таким чином, у пацієнтів, у яких ризик розвитку ішемічних подій переважає над геморагічними доцільно продовжувати використовувати потужніший інгібітор P2Y12 рецепторів.

За даними дослідження функціональної активності тромбоцитарного гемостазу вирахували відношення шансів розвитку несприятливих подій (таблиця 5.2.2)

Таблиця 5.2.2

Відношення шансів ризику розвитку ССП серед усіх обстежених з ГКС та ХКС залежно від стану тромбоцитарного гемостазу та супутніх захворювань

Фактор ризику	ВШ	95 ДІ	$\chi^2$	p	Se	Sp	PPV	NPV
Ступінь СПа>0,81%	12,72	2,89-117,3	14,4	0,001	94,3%	44%	44%	94,3%
АДФ>68,1%	4,79	1,71-14,04	10,2	0,001	42,9%	86,7%	60%	76,5%
АК>71,2%	1,73	0,6-4,86	0,85	0,32	28,6%	18,7%	14,1%	35,9%
Адреналін >64,4%	0,44	0,17-1,08	3,07	0,06	40%	40%	23,7%	58,8%
Колаген >73,5%	0,67	0,27-1,64	0,58	0,40	54,3%	36%	28,4%	62,8%
Ристоміцин>75,3%	0,63	0,25-1,52	0,63	0,30	48,6%	40%	27,4%	62,5%
ЦД	0,76	0,27-1,95	0,14	0,66	25,7%	68,8%	23,7%	71,1%
COVID-19	3,97	1,17-17,55	4,88	0,01	83,8%	44,6%	32,8%	89,2%

Аналізуючи дані агрегатограм, слід відмітити, що ризик виникнення розвитку серцево-судинних подій залишався високим при зростанні ступеня спонтанної агрегації в більш як 12 разів (ВШ=12,72; ДІ 2,89 – 117,3;  $p<0,001$ ; Se – 94,3%; Sp – 44%; PPV– 44%, NPV– 94,3%). Такі ж дані отримали при обчисленні індукованої агрегації з АДФ. Зростання ступеня АДФ підвищує розвиток тромбоцитарних подій в 4,79 рази (ВШ=4,79; ДІ 1,71 – 14,04;  $p<0,001$ ; Se – 42,9%; Sp – 86,7%; PPV– 60%, NPV –76,5%). Ще одним фактором, яке має суттєве значення в прогнозуванні є COVID-19, що збільшує ризики несприятливих подій в 3,97 рази (ВШ=3,97; ДІ 1,17 – 17,55;  $p<0,001$ ; Se – 83,8%; Sp – 44,6%; PPV– 32,8%, NPV –89,2%).

Провівши відповідну статистичну обробку даних за відношеннями шансів отримали відповідне графічне зображення (рис. 5.2.6)

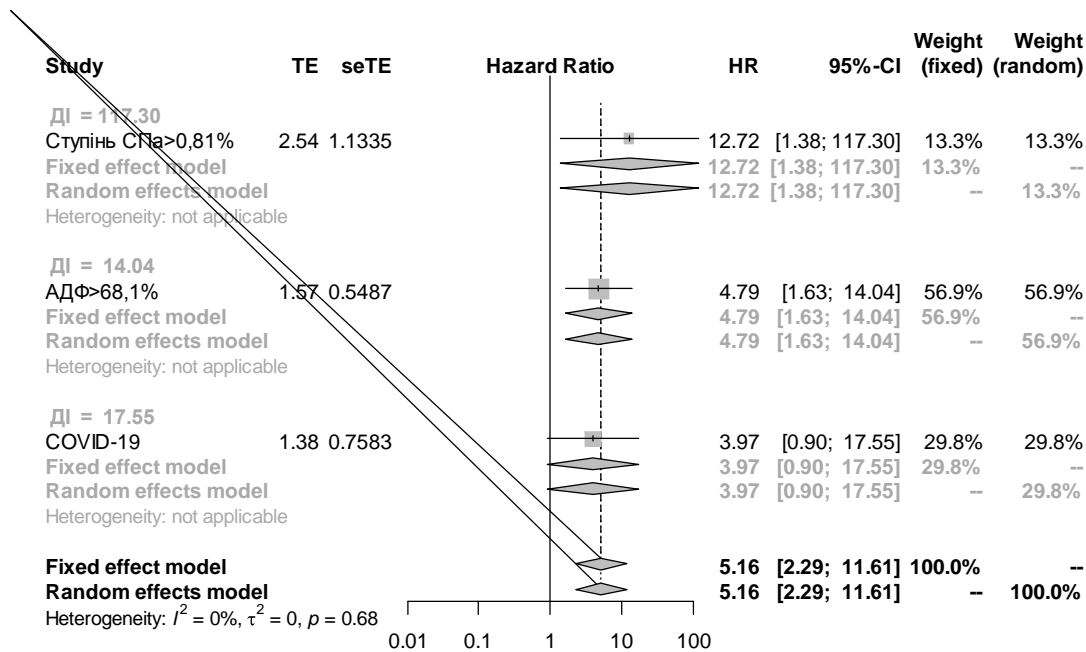


Рис. 5.2.6 Відношення шансів виникнення несприятливих ССП з урахуванням показників тромбоцитарного гемостазу та перенесеної коронавірусної хвороби.

Графічний аналіз ВШ підтверджує той факт, що підвищення рівня спонтанної агрегації (ВШ=12,72), індукованої АДФ (ВШ=4,79) та перенесена COVID-19 (ВШ=3,97) має суттєвий вплив на розвиток небажаних серцево-судинних подій. При чому сила достовірності була настільки значимою, що не відрізнялась у міжгруповому порівнянні даних ознак.

### Результати даного розділу висвітлені у публікаціях:

1. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Вплив супутнього цукрового діабету на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами. Перспективи та інновації науки. 2023. № 15(33). С. 1130-1138 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)

2. Козачишин, Н., Нетяженко, В., & Пленова, О. (2023). Вплив подвійної антитромботичної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ІХС. Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану, с331-333.

3. Kozachyshyn, N., Netiazhenko, V., & Plenova, O. (2023). Characteristics of changes in the functional activity of platelets in patients with ACS using different regimes of antiplatelet treatment. *Atherosclerosis*, 379, S173-S174.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Неінфекційні захворювання, такі як цукровий діабет, онкологія і хвороби серця, у сукупності є причиною більше 80% усіх випадків смерті у світі. Відомо, що центральне місце у розвитку коморбідності належить саме серцево-судинним захворюванням, які досі залишаються основними причинами інвалідності та високої смертності в Україні [3, 36]. Однак, пандемія COVID-19 суттєво вплинула на загальний стан смертності у світі, спричинюючи одночасне поширення інфекційної патології та неінфекційних захворювань [3].

Атеросклеротичні зміни у судинній стінці стають причиною порушення гомеостатичної рівноваги усього організму. Дифузне пошкодження ендотелію – як прямий наслідок залучення вірусу SARS-CoV-2, спричиняє розрив коронарної бляшки [162]. Поєднання декількох захворювань спричинює порушення на всіх її рівнях системи гемостазу – згортуючої та протизгортуючої. Це і стало викликом до використання можливих комбінацій препаратів, які б супроводжувались зниженням первинної кінцевої точки серцево-судинних подій. [58, 62, 91, 124].

Нові підходи вибору антиагрегантів намагаються збалансувати час, переваги та ризику для пацієнтів. Короткотривала ПАТТ тривалістю 3-6 або навіть 1 місяць у хворих із високим ризиком кровотечі є еквівалентним з точки зору ефективності та результативності порівняно з довготривалою для тих, які перенесли ЧКВ в умовах ГКС. Тривалість ПАТТ понад 12 місяців зменшує тромбоз стента, серйозні несприятливі серцево-судинні події та частоту інфаркту міокарда, але підвищує ризик кровотечі. Тикагрелор і аспірин зменшують ССП при стабільній ішемічній хворобі серця в поєднанні з цукровим діабетом, але мають більший ризик кровотечі. Стійкість до ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю створює додатковий ризик несприятливих подій. Вибір і тривалість антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями потребує ретельного розгляду як результатів ефективності так і безпеки. [163].

Проблеми дослідження активності тромбоцитарної ланки гемостазу досі залишається відкритим питанням. Визначення агрегційних властивостей тромбоцитів дозволяє вибрати оптимальну стратегію лікування у хворих з різними формами ІХС, враховуючи дані анамнезу та відповідь на дію індукторів агрегації.

У дисертаційній роботі проведено детальний аналіз агрегаційної здатності тромбоцитів у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами, які піддавались черезшкірному коронарному втручання і мали супутній цукровий діабет 2-го типу та перенесену коронавірусну інфекцію в анамнезі.

Метою нашої роботи було підвищити ефективність діагностики порушень в системі гемокоагуляції та своєчасного прогнозування ймовірних тромботичних ускладнень на підставі дослідження показників тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із гострим та хронічним коронарними синдромами і коморбідними станами після проведеного стентування.

Завдання, які були поставлені перед нами полягали в наступному:

1. Дослідити стан тромбоцитарного гемостазу у хворих з гострим коронарним синдромом до та після проведення стентування.
2. Вивчити стан функціональної активності тромбоцитів у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом до та після проведення стентування.
3. Оцінити вплив подвійної антитромбоцитарної терапії (клопідогрель/тикагрелор) у хворих з ІХС на стан тромбоцитарного гемостазу.
4. Вивчити вплив супутнього ЦД 2 типу та перенесеної COVID-19 інфекції на стан тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів з ІХС.
5. Проаналізувати ризик розвитку повторних серцево-судинних подій на підставі оцінки стану тромбоцитарного гемостазу в річному періоді спостереження у хворих з ІХС, які перенесли ЧКВ.

Нами було проведено проспективне дослідження 128 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в НІССХ імені М. М. Амосова (згідно з договором про наукову співпрацю з НМУ імені О.О. Богомольця). Для залучення пацієнтів до обстеження були розроблені відповідні критерії включення та невключення. Хворих



розподілили дві основні групи: I група пацієнти з ГКС (n=61, середній вік яких становив  $61,6 \pm 9,8$  років), II група – з ХКС (n=67, середній вік –  $65,2 \pm 8,6$  років). Серед обстежених переважна більшість були особи чоловічої статі 93 (72,7%), в той час, як жінок – 35 (27,3%).

У всіх досліджуваних нами пацієнтів була присутня АГ. З коморбідних станів виділили ЦД 2 типу (n=38), який був у третини хворих. Серед загальної кількості, у половини (n=61) в анамнезі була COVID-19 інфекція, що було підставою для формування відповідних групи в процесі нашої роботи.

Агрегаційну активність тромбоцитів проводили за допомогою лазерного аналізатора агрегації BIOLA модель LA230-2 з вбудованою у комп'ютер програмою AGGR. Індуктори (Helena) використовували в дозах відповідно до стандартів діагностики (АДФ 2,0 мкмоль/л, АК 1,0 ммоль/л, адреналін 5 мкмоль/л, колаген 2,0 мкг/мл, ристоміцин 15 мг/мл) проводили оцінку параметрів світлопропускання /середнього розміру агрегатів (ступінь агрегації (%)/ВО, швидкість (%/хв)/ (ВО/хв) та час (хв)). Серед індукторів використовували аденозиндифосфат (АДФ), арахідонову кислоту (АК), адреналін, колаген, ристоміцин в рекомендованих для даного дослідження концентраціях [85].

У першому розділі роботи наведені літературні дані, які стосуються питань досліджень функціональної активності тромбоцитів, впливу коморбідних захворювань на перебіг ішемічної хвороби серця та роль інтервенційного втручання у стратегії вибору антитромбоцитарної терапії.

У другому розділі представлено матеріали та методи дослідження із представленою клінічною характеристикою хворих.

У третьому розділі наведені результати дослідження у пацієнтів з різними формами ІХС під час госпіталізації та після проведення ЧКВ на 2-3 добу. При проведенні першого етапу дослідження показників функціональної активності тромбоцитів (до та після стентування коронарних артерій) нами було виявлено підвищення спонтанної агрегації у групах ГКС та ХКС, в порівнянні із контрольними показниками ( $p < 0,05$  для обох груп). У групі ГКС достовірними залишались значення

міжгрупового аналізу залежно від ПАТТ спонтанної агрегації за ступенем (АСК+К 2,63% [1,70; 5,79] vs АСК+Т 1,68% [0,95; 2,19]) ( $p < 0,01$ ) та за швидкістю (АСК+К 2,23%/хв [1,76; 5,79] vs АСК+Т 1,75%/хв [1,63; 1,94]) ( $p < 0,001$ ). Дані аналізу ROC-кривої не виявили відмінності між групами, які отримували терапію у комбінації АСК+К проти АСК+Т ( $p > 0,05$ ), як і дані ВШ (ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів  $> 0,81\%$ ; ВШ=2,68; ДІ 0,51-18,4;  $p=0,32$ , Se=90,9%; Sp=21,4%; PPV=57,7%; PNV=66,7%). Тобто застосування будь-якої комбінації антитромбоцитарних препаратів на госпітальному етапі не призводило до очікуваного зниження тромбоцитарної активності.

У пацієнтів з ГКС після проведеного стентування показники спонтанної агрегації (ступінь, швидкість, час) тромбоцитів за кривою світлопропускання були достовірно вищими від контролю у підгрупі АСК+К ( $p < 0,01$ ) в 8,9 раз. Однак, між досліджуваними підгрупами за ПАТТ відмінності були значущими на рівні  $p < 0,001$  як за ступенем (3,65% [2,18; 6,13] vs 0,88% [0,54; 1,52]), так і швидкістю (1,95%/хв [1,70; 2,40] vs 0,92%/хв [0,83; 1,71]). Аналіз відношення шансів (ВШ) дозволив встановити, що спонтанна агрегація у даному випадку являється прогностичним показником розвитку несприятливих подій у майбутньому (ВШ=15,4 (ДІ 5,43 – 92,4)  $p < 0,01$  з Se=100% та Sp=70%). Ступені АДФ, АК, адреналін та колаген-індукованої агрегації свідчили про досягнення значимих рівнів зниження активності тромбоцитарного гемостазу незалежно від режиму ПАТТ ( $p < 0,01$ ).

Усіх пацієнтів з ХКС до проведення ЧКВ поділили на три підгрупи залежно від отриманого лікування (1 підгрупа – один антитромбоцитарний препарат; 2 підгрупа – ПАТТ АСК+К, а третя – ПААТ АСК+Т). За показниками світлопропускання визначили, що ступінь спонтанної агрегації значно перевищував показники контрольних значень ( $p < 0,05$ ), при чому, достовірною була і міжгрупова відмінність між пацієнтами, які отримували один антитромбо-цитарний препарат (ступінь 2,1% [1,42; 5,45] vs 1,14% [0,78; 2,05]) або подвійну антитромбоцитарну терапію АСК +К (ступінь 2,12% [1,16; 5,31] vs 1,14% [0,78; 2,05]) в порівнянні з групою АСК + Т ( $p < 0,05$ ). З'ясували, що за показником спонтанної агрегації в 1 (93,3%) та 2 підгрупах

(96,2%) значна частина мала тенденцію до гіперагрегації, чим і пояснюється високий ступінь, швидкість та час за кривою світлопропускання. Натомість, у 3 підгрупі частка таких пацієнтів (72,7%) була меншою.

У пацієнтів з ХКС після ЧКВ незалежно від вибору ПАТТ показники ступеня, швидкості та часу спонтанної агрегації за кривою світлопропускання, стистично значимо перевищували результати контрольної групи ( $p < 0,01$  для всіх порівнянь). Різницю прослідковували і між досліджуваними підгрупами АСК+К та АСК+Т за такими ж параметрами – ступенем (2,38% [1,33; 4,37] vs 1,38% [0,84; 2,51],  $p < 0,05$ ) так і швидкістю (2,09%/хв [1,78; 2,48] vs 1,72%/хв [1,30; 2,13]  $p < 0,05$ ). Незважаючи на отриману терапію, підвищення ступеня спонтанної агрегації у 5,8 в групі АСК+К та 3,4 рази в групі АСК +Т, вказує на те, що у пацієнтів зберігаються високі значення функціональної активності тромбоцитів. В подальшому показник спонтанної агрегації використовували для оцінки ВШ розвитку повторних серцево-судинних подій в динаміці річного спостереження. Було показано, що у хворих, які мали підвищену спонтанну агрегацію на 2-3 добу після ЧКВ ймовірність розвитку повторних серцево-судинних подій впродовж року збільшується майже у 5 раз (ВШ=5,06 (ДІ 1,33 – 32,1,  $p = 0,03$  з Se – 90% та Sp – 36,7%; PPV – 58,7%, NPV – 78,6%). Таким чином, після проведеного стентування маркером у виникненні наслідків серцево-судинних подій в пацієнтів з ХКС залишається спонтанна агрегація тромбоцитів.

Четвертий розділ присвячений дослідженню активності тромбоцитарної ланки гемостазу у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу та перенесеної коронавірусної інфекції. У хворих з ГКС, які в анамнезі мали перенесену COVID-19 інфекцію спостерігалось підвищення рівня спонтанної агрегації за ступенем та швидкістю, незалежно від отриманої ПАТТ ( $p < 0,05$  для обох підгруп). У міжгруповому аналізі у пацієнтів, які мали COVID-19 і тими, які не хворіли на COVID-19, відмінності зберігалися за ступенем спонтанної агрегації (2,63% [1,72; 6,01] vs 1,12% [0,79; 1,91]) ( $p < 0,01$ ). Таким чином у пацієнтів, які перенесли COVID-19 шанс виявлення

підвищеної спонтанної агрегації на момент госпіталізації значно збільшується (ВШ=8,27 ДІ 1,35 – 92,7,  $p=0,01$  з Se – 92,3% та Sp – 42,1%; PPV– 68,6%, NPV–80%).

За допомогою дослідження індукованої агрегації тромбоцитів було показано, що у пацієнтів, в яких не було в анамнезі COVID-19 зберігається адекватна відповідь агрегаційного процесу на АДФ, АК, адреналін, колаген, ристоміцин ( $p<0,01$ ), в той час як у пацієнтів після COVID-19 на фоні лікування достовірно знижувалась лише АК та адреналін-стимульована агрегація тромбоцитів ( $p<0,05$ ).

У групі хворих з ГКС, які перенесли COVID-19 аналіз агрегатограм свідчив про збереження високої спонтанної агрегації тромбоцитів відносно контрольних значень (ступінь 2,65% [1,22; 5,44] vs 0,41% [0,20; 0,81],  $p<0,01$ ; швидкість 2,15 %/хв [1,74; 3,29] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63],  $p<0,01$ ; час (4,36 хв. [3,59; 4,53] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06]  $p<0,01$ ). У пацієнтів, в анамнезі яких відсутні дані за COVID-19, теж спостерігались односпрямовані зміни вище зазначених показників функціональної активності тромбоцитів (ступінь 1,36% [0,82; 2,16] vs 0,41% [0,20; 0,81]  $p<0,01$ ), її швидкість (1,73 %/хв [1,38; 2,19] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63]  $p<0,01$ ), та час (4,19 хв. [3,25; 4,42] vs 2,42 [0,20; 3,06]  $p<0,01$ ). При цьому, перенесена коронавірусна хвороба асоціювалась із підвищенням ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів в 1,95 рази та швидкості на 24,3% ( $p<0,05$ ). При дослідженні індукованої агрегації не було виявлено різниці реакції тромбоцитів на жоден із застосованих індукторів між пацієнтами які хворіли і не хворіли COVID-19, проте проведення антитромбоцитарного лікування призводило до зниження АК та адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів в обох підгрупах пацієнтів відносно контролю ( $p<0,01$  для всіх порівнянь).

Наявність супутнього ЦД у хворих з ГКС супроводжувалося підвищенням ступеня спонтанної агрегації тромбоцитів більш ніж у 2 рази по відношенню до підгрупи без ЦД (2,34% [1,79; 4,73] vs 1,12% [0,79; 1,91],  $p<0,001$ ) та у 5,7 перевищували значення контрольної групи ( $p<0,01$ ).

За показниками АДФ, АК, колаген та ристоміцин-індукованої агрегації не спостерігалось відмінностей між підгрупами хворих на ГКС з та без ЦД. Застосування ПАТТ призводило до пригнічення функціональної активності тромбоцитів з

індукторами АДФ, АК, адреналін та колаген в обох підгрупах, а за показником ристоміцин-індукованої тільки у пацієнтів без ЦД. Таким чином, наявність супутнього ЦД суттєво не впливало на ступінь пригнічення індукованої агрегації тромбоцитів.

Аналізуючи дані агрегатограм у пацієнтів з ХКС слід зауважити, що достовірної різниці між підгрупами із супутнім ЦД та без ЦД при дії індукторів АДФ, АК, адреналіну, колагену та ристоміцину також не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Натомість, за даними спонтанної агрегації у групі пацієнтів із ЦД залишалися вищими показники ступеня (2,16% [1,15; 5,78] vs 1,08% [0,82; 1,41]  $p < 0,05$ ) та швидкості (2,40%/хв [1,71; 4,13] vs 1,49%/хв [0,88; 1,84]  $p < 0,05$ ).

Розділ 5 висвітлює напрямки тривалого спостереження із аналізом віддалених наслідків у пацієнтів після ЧКВ. В річному спостереженні на фоні ПАТТ у підгрупі АСК+К зберігається підвищення всіх параметрів спонтанної агрегації відносно групи контролю (ступінь 2,12% [1,42; 2,99] vs 0,41% [0,20; 0,81], швидкість (1,81 %/хв [1,68; 2,74] vs 1,13 %/хв [0,87; 1,63] ), час (4,24 хв. [3,47; 4,37] vs 2,42 хв. [0,20; 3,06],  $p < 0,01$  для всіх порівнянь). У підгрупі АСК+Т вдавалось досягти зниження агрегаційного потенціалу до показників контролю. Таким чином, застосування у комбінації АСК+Т виявилось ефективнішим щодо пригнічення спонтанної агрегації тромбоцитів у порівнянні із АСК+К (ступінь 0,90% [0,20; 1,79] vs 2,12% [1,42; 2,99],  $p < 0,05$ ). Подібний вплив спостерігався нами і щодо показників індукованої агрегації тромбоцитів, що може вказувати про потужніший антиагрегантний ефект тикагрелору у порівнянні з клопідогрелем.

Для дослідження частоти виникнення тромботичних ускладнень в когорті пацієнтів з ІХС нами було проаналізовано всі випадки розвитку нових серцево-судинних подій (ГКС з та без ST реваскуляризація з приводу ретромбозу стента), ТГВ, ГПМК, серцево-судинна смерть. В річному спостереженні. було зареєстровано 35 серцево-судинних подій, що становило 27,3% від загальної кількості обстежених. Найчастіше були випадки ГКС без ST ( $n=16$ ) та ГКС з ST ( $n=8$ ). Аналіз кривих виживання Каплана-Майєра показав що найбільший вплив на розвиток подій мала

перенесена COVID-19 інфекція у пацієнтів з ГКС (установлено гірше дожиття без несприятливих подій серед пацієнтів з ГКС, які перенесли COVID-19). Таким чином, наявність коронавірусної хвороби в анамнезі зменшувало шанси досягти адекватного пригнічення тромбоцитарної активності за допомогою ПАТТ (ВШ=3,97 ДІ 1,17 – 17,55;  $p=0,01$  з Se – 83,8% та Sp – 44,6%; PPV– 32,8%, NPV–89,2%). Натомість, при цукровому діабеті нівелювалась різниця між хворими із гострим та хронічним коронарними синдромами щодо ймовірності виникнення повторних тромботичних ускладнень упродовж річного спостереження.

Оцінка прогностичної моделі розвитку тромботичних ускладнень в річному спостереженні на підставі показників активності тромбоцитарного гемостазу дозволила виявити наступні фактори ризику. Збереження високого ступеня спонтанної агрегації після проведення ЧКВ ( $>0,81\%$ ) мало найбільший вплив на ймовірність виникнення тромботичних ускладнень, підвищуючи шанс виникнення події в 12,72 рази (ВШ=12,72; ДІ 2,89 – 117,3,  $p<0,001$  з Se – 94,3% та Sp – 44%; PPV– 44%, NPV–94,3%). Суттєве значення мав також показник ступеня ( $>68,1\%$ ) АДФ-індукованої агрегації (ВШ=4,79; ДІ 1,71 – 14,04,  $p<0,001$  з Se – 42,9% та Sp – 86,7%; PPV–60%, NPV–76,5%). Слід зазначити, що інші показники функціональної активності тромбоцитів не мали суттєвого впливу на розвиток серцево-судинних подій. У пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу також спостерігалось збільшення ймовірності виникнення тромботичних ускладнень майже в 4 рази (ВШ=3,97 ДІ 1,17 – 17,55;  $p=0,01$  з Se – 83,8% та Sp – 44,6%; PPV– 32,8%, NPV– 89,2%). Натомість, наявність супутнього ЦД не впливало на частоту виникнення подій, що аналізувались.

На підставі отриманих даних у пацієнтів в з ГКС та ХКС залежно від режиму ПАТТ на різних етапах дослідження та у річному спостереженні з виявленням прогностично несприятливих подій необхідно визначати ступінь спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, оскільки, підвищення цих показників  $>0,81\%$  та  $>68,1\%$  відповідно, збільшує ризик повторних ішемічних подій. У пацієнтів із ГКС та ХКС після проведеного ЧКВ слід враховувати наявність в анамнезі перенесеної

коронавірусної хвороби, яка підвищує ризик виникнення тромботичних подій у 3,97 рази, що потребує більш ретельного контролю за проведенням антитромботичного лікування. Подвійна антитромбоцитарна терапія в комбінації АСК+тикагрелор є більш ефективною і зменшує прояв тромботичних ускладнень впродовж 12-ти місяців чим і показує кращу виживаність пацієнтів без розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Таким чином, у дисертаційній роботі представлені результати детального вивчення реакції тромбоцитарної ланки гемостазу на проведення антитромботичного лікування у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами до і після стентування вінцевих артерій та в динаміці річного спостереження, на підставі чого було визначено ефективність застосування різних антитромбоцитарних режимів терапії та найбільш вагомі фактори ризику виникнення тромботичних ускладнень, уточнено особливості змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу та перенесеною коронавірусною хворобою, що дозволяє вирішити одне із актуальних завдань внутрішньої медицини – оптимізувати діагностику та контролю ефективності застосування ПАТТ з можливим прогнозуванням несприятливих серцево-судинних подій у даної категорії хворих.

## ВИСНОВКИ

Відновлення прохідності коронарних артерій з подальшим медикаментозним пригніченням активності тромбоцитарного гемостазу на сьогоднішній день є основою патогенетичного лікування гострого та хронічного коронарних синдромів. Застосування подвійної антитромбоцитарної терапії на основі ацетилсаліцилової кислоти та інгібіторів P2Y<sub>12</sub> рецепторів тромбоцитів дозволяє зменшити частоту серцево-судинних подій, особливо у пацієнтів високого тромботичного ризику, в тому числі – з коморбідними захворюваннями, які суттєво впливають на стан гемокоагуляції. Так, взаємообтяжуючі фактори дії цукрового діабету 2-го типу та перенесеної COVID-19 інфекції збільшують частоту розвитку дестабілізації ішемічної хвороби серця.

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуального наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами після проведення стентування вінцевих артерій на підставі детального визначення функціональної активності тромбоцитів в перипроцедуральному періоді та в динаміці річного спостереження із встановленням найбільш значущих факторів ризику виникнення тромботичних ускладнень, у тому числі у хворих з цукровим діабетом 2-го типу та після перенесеної коронавірусної хвороби.

1. Застосування антитромбоцитарної терапії на догоспітальному етапі у пацієнтів з ГКС дозволяє знизити активність індукованої агрегації тромбоцитів, залишаючи підвищеним рівень спонтанної агрегації, при цьому використання навантажувальної дози тикагрелором асоціюється із нижчою в 1,6 рази спонтанною агрегацією тромбоцитів у порівнянні із клопідогрелем ( $p < 0,01$ ).

2. Подвійна антитромбоцитарна терапія АСК+тикагрелор у хворих з ГКС після проведеного стентування знижує спонтанну агрегацію тромбоцитів до рівня контрольної групи, у той час як у підгрупі АСК+клопідогрель показник спонтанної агрегації залишається вище за контрольні значення в 8,9 рази ( $p < 0,01$ ); призначення



обох режимів подвійної антитромбоцитарної терапії супроводжується пригніченням відповіді на всі індуктори агрегації.

3. У хворих з ХКС, які тривалий час перед ЧКВ отримували АСК+тикагрелор вдається досягти суттєвого пригнічення індукованої агрегації тромбоцитів, у порівнянні з АСК+клопідогрель та терапією одним антитромбоцитарним препаратом, але без зниження значень спонтанної агрегації в усіх групах. Застосування тикагрелору у складі подвійної антитромбоцитарної терапії після ЧКВ призводить до більш виразного у порівнянні із клопідогрелем зниження спонтанної та індукованої (АК, АДФ, адреналіном, колагеном, ристоміцином) активації тромбоцитів ( $p < 0,01$ ).

4. У пацієнтів з коронарними синдромами, які перенесли коронавірусну хворобу, використання подвійної антитромбоцитарної терапії має менший вплив на функціональну активність тромбоцитів, що обмежується лише зниженням АК- та адреналін-індукованої агрегації ( $p < 0,01$ ), у той час як у пацієнтів з ГКС та ХКС без COVID-19 в анамнезі спостерігається пригнічення АДФ-, АК-, адреналін- та колаген-опосередкованого шляху активації тромбоцитів. Наявність супутнього ЦД 2-го типу асоціюється з однаковим підвищенням спонтанної агрегації тромбоцитів як у групі ГКС, так і ХКС, але з більш обмеженою відповіддю на індуктори (АДФ, колаген та ристоміцин) у групі ХКС.

6. В динаміці річного спостереження комбінація АСК+тикагрелор дозволяє досягти пригнічення як спонтанної, так індукованої агрегації тромбоцитів ( $p < 0,01$ ), при цьому, частота уникнення серцево-судинних подій за кривими виживання (інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, ретромбозу стента, ГПМК, тромбозу глибоких вен) є кращою в порівнянні із пацієнтами, які отримували АСК+клопідогрель ( $p = 0,0214$ ).

7. У пацієнтів з гострими та хронічними коронарними синдромами, які після ЧКВ отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, несприятливими факторами виникнення тромботичних ускладнень упродовж річного періоду спостереження можуть вважатись вихідні рівні спонтанної агрегації  $> 0,81\%$ , що підвищує шанс виникнення події в 12,72 рази (ВШ=12,72; ДІ 2,89 – 117,3;  $p < 0,001$ ), а також – АДФ-

індукованої агрегації >68,1% (ВШ=4,79; ДІ 1,71 – 14,04;  $p<0,001$ ) та перенесена коронавірусна інфекція, яка має гірший показник дожиття без несприятливих подій серед пацієнтів з ГКС (ВШ=3,97 ДІ 1,17 – 17,55;  $p<0,01$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Контроль ефективності антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з коронарними синдромами, які перенесли стентування вінцевих артерій, доцільно проводити із визначенням функціональної активності тромбоцитів на 2-3 добу після процедури, оскільки стан тромбоцитарного гемостазу в цей період має прогностичне значення щодо виникнення тромботичних ускладнень у найближчий рік спостереження. З метою прогнозування ризику серцево-судинних подій доцільно визначати ступінь спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів і при підвищенні вихідного рівня спонтанної  $>0,81\%$  та АДФ-індукованої  $>68,1\%$ , ризик виникнення тромботичних ускладнень оцінювати як підвищений.

2. Подвійна антитромбоцитарна терапія комбінацією АСК (100мг) +тикагрелор (90 мг 2 рази на добу), призначена пацієнтам із коронарними синдромами після проведення ЧКВ, дозволяє більш ефективно, ніж комбінацією АСК+клопідогрель, знизити активність тромбоцитів та супроводжується покращенням показників річної виживаності без розвитку серцево-судинних подій, що може виявитись корисним при виборі тактики лікування у пацієнтів високого ішемічного ризику.

3. При веденні пацієнтів із гострими та хронічними коронарними синдромами після ЧКВ слід враховувати, що наявність в анамнезі перенесеної COVID-19 інфекції погіршує показник виживання без серцево-судинних подій впродовж року (ІМ, нестабільної стенокардії, реваскуляризації, ГПМК, ТГВ), особливо у хворих із ГКС, що потребує більш ретельного контролю за антитромботичним лікуванням.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (Rstatistics). Київ: Вістка; 2018, 207 с.
2. Клініко-патогенетичні особливості порушень тромбоцитарно-плазмового гемостазу у жінок із різними формами ішемічної хвороби серця та їх корекція [Текст] : автореферат... д-ра мед. наук, спец.: 14.01.11 - кардіологія/ Н. В. Нетяженко – К. : Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска, 2016. – 35 с.
3. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України в умовах війни: Посібник. ДУ ННЦ Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска, Київ 2022, 220 с.
4. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом після перенесеної COVID-19 інфекції. Перспективи та інновації науки. 2023. № 13(31). С. 718-726 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-718-726](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726)
5. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Сало С.В. Гемостазіологічні аспекти черезшкірного коронарного втручання: перипроцедуральні зміни активності тромбоцитарної ланки гемокоагуляції на тлі попередньої подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023. 31(3). С. 36-44. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/KN045-3644](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/KN045-3644)
6. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Вплив супутнього цукрового діабету на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами. Перспективи та інновації науки. 2023. № 15(33). С. 1130-1138 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)
7. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з гострим коронарним синдромом після стентування

- коронарних артерій.Перспективи та інновації науки. 2023. № 14(32). С. 1000-1006 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1000-1006](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1000-1006)
8. Козачишин, Н., Нетяженко, В., & Пленова, О. (2023). Вплив подвійної антитромботичної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з ІХС. Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану, с331-333.
  9. Куц, Т. В., & Мороз, Г. З. (2020). Поширеність коморбідної патології у військовослужбовців, хворих на ішемічну хворобу серця. Український журнал військової медицини, 1(4), 29-34. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.4\(1\)-029](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.4(1)-029)
  - 10.Ляхоцька, А. В., Нетяженко, В. З., Мельник, В. С., & Пленова, О. М. (2018). Вплив резистентності до антитромбоцитарної терапії на прогноз розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ішемічною хворобою серця. Вісник морської медицини, (1 (78)), 21-29.
  11. Мороз, Г. З., Огороднійчук, І. В., Бичкова, С. А., & Романенко, В. С. (2022). Ішемічна хвороба серця та коморбідні захворювання у військовослужбовців (за матеріалами військово-лікарської комісії). Український журнал військової медицини, 3(4), 86-92. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.4\(3\)-086](https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.4(3)-086)
  12. Нетяженко, В. З., Мальчевська, Т. Й., Шкала, Л. В., Козачишин, Н. І., & Алтуніна, Н. В. (2022). МРТ як ефективний інструмент діагностики і моніторингу ендокардиту Леффлера на етапах лонгітудинального спостереження. Family Medicine (2307-5112). <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1-2.2022.260502>
  13. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity / Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I. // Vascul Pharmacol. – 2015. – Vol.67-69.- P.6-9. doi: 10.1016/j.vph.2015.03.018.
  14. Angiolillo DJ, Cao D, Baber U, Sartori S, Zhang Z, Dangas G, et al. Impact of Age on the Safety and Efficacy of Ticagrelor Monotherapy in Patients Undergoing PCI. JACC: Cardiovascular Interventions. 2021; 14: 1434–1446.

15. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022; 17: e1371–e1396.
16. Angiolillo DJ, Ueno M, Goto S. Basic Principles of Platelet Biology and Clinical Implications. *Circulation Journal*. 2010; 74: 597–607.
17. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitek J, Hasin Y, Widimsky P, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51: 2028–2033.
18. Armstrong PCJ, Leadbeater PD, Chan MV, Kirkby NS, Jakubowski JA, Mitchell JA, et al. In the presence of strong P2Y<sub>12</sub> receptor blockade, aspirin provides little additional inhibition of platelet aggregation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9: 552–561.
19. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:1–28. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766
20. Baber U, Zafar MU, Dangas G, Escolar G, Angiolillo DJ, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without Aspirin after PCI: the TWILIGHT Platelet Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75: 578–586.
21. Bach, P.; Antonsson, T.; Bylund, R.; Björkman, J.-A.; Österlund, K.; Giordanetto, F.; van Giezen, J.J.J.; Andersen, S.M.; Zachrisson, H.; Zetterberg, F. Lead optimization of ethyl 6-aminonicotinate acyl sulfonamides as antagonists of the P2Y<sub>12</sub> receptor. separation of the antithrombotic effect and bleeding for candidate drug AZD1283. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7015–7024.
22. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-

- analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373: 1849–1860
23. Battinelli EM. COVID-19 concerns aggregate around platelets. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1221-1223. doi: 10.1182/blood.2020007805. PMID: 32957116; PMCID: PMC7483434.
24. Bianco M, Careggio A, Biolè CA, Quadri G, Quiros A, Raposeiras-Roubin S, et al. Ticagrelor or Clopidogrel After an Acute Coronary Syndrome in the Elderly: A Propensity Score Matching Analysis from 16,653 Patients Treated with PCI Included in Two Large Multinational Registries. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021; 35: 1171–1182.
25. Born GV. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal. *Nature*. 1962 Jun 9;194:927-929. <https://doi.org/10.1038/194927b0>
26. Braunwald E. Treatment of Left Main Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375: 2284–2285.
27. Calderone D, Greco A, Ingala S, Agnello F, Franchina G, Scalia L, et al. Efficacy and Safety of Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention in Younger and Older Age: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of 173,810 Subjects from 21 Randomized Studies. *Thrombosis and Haemostasis*. 2022; 122: 445–455.
28. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021 Jan;268:113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33199035; PMCID: PMC7539940.
29. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet*. 2010; 375: 283–293.
30. Capodanno D, Baber U, Bhatt DL, Collet JP, Dangas G, Franchi F, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Nature Reviews Cardiology*. 2022. (in press)

31. Capodanno D, Bhatt DL, Gibson CM, James S, Kimura T, Mehran R, et al. Bleeding avoidance strategies in percutaneous coronary intervention. *Nature Reviews Cardiology*. 2022; 19: 117–132.
32. Capodanno D, Di Maio M, Greco A, Bhatt DL, Gibson CM, Goette A, et al. Safety and Efficacy of Double Antithrombotic Therapy with Non–Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9: e017212.
33. Capodanno D, Mehran R, Valgimigli M, Baber U, Windecker S, Vranckx P, et al. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention. *Nature Reviews Cardiology*. 2018; 15: 480–496.
34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348: 1329–1339.
35. Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, Cooper-DeHoff RM, Duarte JD, Voora D, et al. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2018; 11: 181–191.
36. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *The lancet*. 2017;389(10085):2239–51
37. Chiarito M, Kini A, Roumeliotis A, Cao D, Power D, Sartori S, et al. Prevalence and Impact of High Bleeding Risk in Patients Undergoing Left Main Artery Disease PCI. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2021; 14: 2447–2457
38. Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Takahashi K, Chang C, Tomaniak M, et al. Association of diabetes with outcomes in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Pre-specified subgroup analysis from the randomized GLOBAL LEADERS study. *Atherosclerosis*. 2020; 295: 45–53.



39. Choi J, Kim I, Cho S, Kim J, Hong S, Shin D, et al. Optimal Duration for Dual Antiplatelet Therapy after Left Main Coronary Artery Stenting. *Circulation Journal*. 2020; 85: 59–68
40. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y(12) Inhibitors in Primary PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2019; 381: 1621–1631.
41. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021; 42: 1289–1367.
42. Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, Garbo R, Masotti-Centol M, Salvatella N, et al. Second-Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by 6- Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64: 2086–2097.
43. Correale M, Tricarico L, Fortunato M, Dattilo G, Iacoviello M, Brunetti ND. Infection, atherothrombosis and thromboembolism beyond the COVID-19 disease: what similar in physiopathology and researches. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Feb;33(2):273-278. doi: 10.1007/s40520-020-01775-x.
44. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2019;2019:3035–3087
45. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., ... & Huikuri, H. V. (2020). 2019 ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of cardiology (ESC) and the European association for the study of diabetes (EASD). *European heart journal*, 41(2), 255-323.
46. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC

- (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *European Heart Journal*. 2017; 38: 3070–3078.
47. Dangas G, Baber U, Sharma S, Giustino G, Mehta S, Cohen DJ, et al. Ticagrelor with or without Aspirin after Complex PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75: 2414–2424
48. D'Ardes D, Boccatonda A, Cocco G, Fabiani S, Rossi I, Bucci M, Guagnano MT, Schiavone C, Cipollone F. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 21;28(11):1102-1112. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1102. PMID: 35431501; PMCID: PMC8985482.
49. Davis Jones, Johny Nicolas, Frans Beerkens, Mohan Satish, Daniel Feldman, Davide Cao, Alessandro Spirito, Roxana Mehran. Antiplatelet Therapy in High-Bleeding Risk Patients Undergoing PCI: Walking a Tightrope. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022, 23(6), 207. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2306207>
50. Davydova IO., Netyazhenko B., Naumchik A. , Kozachishin H. and Limanskaya A. 2021. Analysis of the platelet hemostasis among pregnant women with immune thrombocytopenia. *Reproductive Medicine*. 3 (48) (Oct. 2021), 59–73. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2021.61-75>
51. De Boer H.C., van Solingen C., Prins J., Duijs J.M.G.J., Huisman M.V., Rabelink T.J., van Zonneveld A.J. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease. *Eur. Heart J*. 2013;34:3451–3457. doi: 10.1093/eurheartj/eh007
52. Dentali F, Squizzato A, Ageno W. The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Jul;35(5):451-7. doi: 10.1055/s-0029-1234140.
53. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America . Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from

- the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019;140:e294–e32
2. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al.. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018;138:2774–2786
54. Eyowas FA, Schneider M, Yirdaw BA, Getahun FA. Multimorbidity of chronic non-communicable diseases and its models of care in low- and middle-income countries: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2019 Oct 16;9(10):e033320. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033320.
55. Fejes Z., Póliska S., Czimmerer Z., Káplár M., Penyige A., Gál Szabó G., Beke Debreceni I., Kunapuli S.P., Kappelmayer J., Nagy Jr B. Hyperglycaemia suppresses microRNA expression in platelets to increase P2RY12 and SELP levels in type 2 diabetes mellitus. *Thromb. Haemost.* 2017;117:529–542. doi: 10.1160/TH16-04-0322
56. Fontana, P.; Dupont, A.; Gandrille, S.; Bachelot-Loza, C.; Reny, J.-L.; Aiach, M.; Gaussem, P. Adenosine Diphosphate–Induced Platelet Aggregation Is Associated with P2Y 12 Gene Sequence Variations in Healthy Subjects. *Circulation* 2003, 108, 989–995
57. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, Piccolo R, Vranckx P, Serruys PW, et al. Ticagrelor alone Versus Dual Antiplatelet Therapy from 1 Month after Drug-Eluting Coronary Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74: 2223–2234
58. Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jebari S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe K.B., Ostolaza H., Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6275. doi: 10.3390/ijms21176275
59. Gassasse Z, Smith D, Finer S, Gallo V. Association between urbanisation and type 2 diabetes: an ecological study. *BMJ global health*. 2017;2(4):e000473. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000473

60. Généreux P, Giustino G, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Rinaldi MJ, et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 66: 1036–1045.
61. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020; 395: 1374–1381.
62. Giordo R., Ahmed Y.M.A., Allam H., Abusnana S., Pappalardo L., Nasrallah G.K., Mangoni A.A., Pintus G. EndMT Regulation by Small RNAs in Diabetes-Associated Fibrotic Conditions: Potential Link With Oxidative Stress. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:683594. doi: 10.3389/fcell.2021.683594
63. Giustino, G.; Mehran, R.; Dangas, G.D.; Kirtane, A.J.; Redfors, B.; Généreux, P.; Brener, S.J.; Prats, J.; Pocock, S.J.; Deliargyris, E.N.; et al. Characterization of the Average Daily Ischemic and Bleeding Risk After Primary PCI for STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 1846–1857
64. Gomez K, Anderson J, Baker P, Biss T, Jennings I, Lowe G, et al.; British Society for Haematology Guidelines. Clinical and laboratory diagnosis of heritable platelet disorders in adults and children: a British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2021;195(1):46-72. <https://doi.org/10.1111/bjh.17690>
65. Greco A, Capodanno D, Angiolillo D. The Conundrum Surrounding Racial Differences on Ischaemic and Bleeding Risk with Dual Anti-Platelet Therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019; 119: 009–013.
66. Greco A, Capodanno D. Long-term monotherapy with ticagrelor after coronary stenting: the GLOBAL LEADERS study. *European Heart Journal Supplements*. 2020; 22: E46–E49
67. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE

- Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2019; 321: 2428–2437.
68. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *British Medical Journal*. 2006; 333: 726.
69. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
70. Hemorheological background of acetylsalicylic acid resistance / Feher G., Koltai K., Kesmarky G., Toth K. // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2008. – Vol.38(3). – P.143-152. 2. Han Y.L. Aspirin resistance in coronary heart disease: Current understandings and strategies / Y.L. Han // *J. Transl. Int. Med.*- 2016.- Vol.4.- P.7–10. doi:10.1515/jtim-2016-0002
71. Hennigan BW, Good R, Adamson C, Parker WAE, Martin L, Anderson L, et al. Recovery of platelet reactivity following cessation of either aspirin or ticagrelor in patients treated with dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a GLOBAL LEADERS substudy. *Platelets*. 2022; 33: 141–146.
72. Hu L, Chang L, Zhang Y, Zhai L, Zhang S, Qi Z, Yan H, Yan Y, Luo X, Zhang S, Wang Y, Kunapuli SP, Ye H, Ding Z. Platelets Express Activated P2Y<sub>12</sub> Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017 Aug 29;136(9):817-833. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026995. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28637879.
73. Israels, S.J.; Gerrard, J.M.; Jacques, Y.V.; McNicol, A.; Cham, B.; Nishibori, M.; Bainton, D.F. Platelet dense granule membranes contain both granulophysin and P-selectin (GMP-140). *Blood* 1992, 80, 143–152
74. Johnson TW, Baos S, Collett L, Hutchinson JL, Nkau M, Molina M, et al. Pharmacodynamic Comparison of Ticagrelor Monotherapy Versus Ticagrelor and Aspirin in Patients after Percutaneous Coronary Intervention: the TEMPLATE

- (Ticagrelor Monotherapy and Platelet Reactivity) Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9: e016495.
75. Jourdi G, Lordkipanidzé M, Philippe A, Bachelot-Loza C, Gaussem P. Current and Novel Antiplatelet Therapies for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 3;22(23):13079. doi: 10.3390/ijms222313079. PMID: 34884884; PMCID: PMC8658271.
76. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi:10.1038/bmt.2012.244.
77. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34
78. Kaur R., Kaur M., Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17:121. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
79. Kim B, Hong S, Cho Y, Yun KH, Kim YH, Suh Y, et al. Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor with Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 323: 2407
80. Kim H, Kang J, Hwang D, Han J, Yang H, Kang H, et al. Prasugrel-based de-escalation of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (HOST-REDUCE-POLYTECH-ACS): an open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial. *The Lancet*. 2020; 396: 1079–1089.
81. Kirkby NS, Leadbeater PDM, Chan MV, Nylander S, Mitchell JA, Warner TD. Antiplatelet effects of aspirin vary with level of P2Y<sub>12</sub> receptor blockade supplied by either ticagrelor or prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9: 2103–2105.

82. Kirtane AJ, Stoler R, Feldman R, Neumann F, Boutis L, Tahirkheli N, et al. Primary Results of the EVOLVE Short DAPT Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021; 14: e010144.
83. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020; 41: 407–477.
84. Kogame N, Chichareon P, De Wilder K, Takahashi K, Modolo R, Chang CC, et al. Clinical relevance of ticagrelor monotherapy following 1-month dual antiplatelet therapy after bifurcation percutaneous coronary intervention: Insight from GLOBAL LEADERS trial. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2020; 96: 100–111.
85. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 18; 18(8):1803. <https://doi.org/10.3390/ijms18081803>.
86. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee TM, Yang HM, Won KB, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2021; 397: 2487–2496.
87. Kostiukevych, O., Benkovska, L., Kravchenko, A., Chursina, T., & Mikhaliev, K. (2022). COVID-19 in patients with myeloproliferative neoplasms: the risk of thromboembolic events and current options for antithrombotic prophylaxis. *Clinical and Preventive Medicine*, (4), 88-103. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(22\).2022.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(22).2022.13)
88. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017; 38: 785–791. doi: 10.1093/eurheartj/ehw550
89. Kozachyshyn, N., Netiazhenko, V., & Plenova, O. (2023). Characteristics of changes in the functional activity of platelets in patients with ACS using different regimes of antiplatelet treatment. *Atherosclerosis*, 379, S173-S174.

90. Kozhukhov, S., Alexander, P., Lutay, Y., Dovganych, N., Parkhomenko, A., Lutay, Y., ... & Smichunslr, E. (2023). Impact of quercetin in patients with myocardial infarction. A multicenter, randomized, open label pilot study. *Hellenic Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.08.004>
91. La Sala L., Prattichizzo F., Ceriello A. The link between diabetes and atherosclerosis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019;26:15–24. doi: 10.1177/2047487319878373.
92. Lalkhen H, Mash R. Multimorbidity in non-communicable diseases in South African primary healthcare. *S Afr Med J.* 2015 Jan 5;105(2):134-8. doi: 10.7196/samj.8696. PMID: 26242533.
93. Lee SH, Lee SY, Chun WJ, Song YB, Choi SH, Jeong JO, et al. Clopidogrel monotherapy in patients with and without on-treatment high platelet reactivity: a SMART-CHOICE substudy. *EuroIntervention.* 2021; 17: e888–e897.
94. Lee SH, Yang JH, Choi SH, Park TK, Jang WJ, Song YB, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0176737
95. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016; 134: e123–e155.



96. Levine GN, Jeong Y, Goto S, Anderson JL, Huo Y, Mega JL, et al. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11: 597–606.
97. Li, Z.; Delaney, M.K.; O'Brien, K.A.; Du, X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 2341–2349
98. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 23;72(17):2071-2081. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1043
99. Lu X., Ma S.-T., Zhou B., Li T. MiR-9 promotes the phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting KLF5. *Turk. J. Med. Sci.* 2019;49:928–938. doi: 10.3906/sag-1710-173.
100. Luo M., Li R., Ren M., Chen N., Deng X., Tan X., Li Y., Zeng M., Yang Y., Wan Q., et al. Hyperglycaemia-induced reciprocal changes in miR-30c and PAI-1 expression in platelets. *Sci. Rep.* 2016;6:36687. doi: 10.1038/srep36687
101. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, et al. Ticagrelor Compared with Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2011; 124: 544–554.
102. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371: 2155–2166.
103. McClure JD, Ramsay JC, Berry C. Pooled Analysis of Bleeding, Major Adverse Cardiovascular Events, and all-Cause Mortality in Clinical Trials of Time-Constrained Dual-Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9: e017109.
104. McFadyen, J.D.; Schaff, M.; Peter, K. Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018, 15, 181–191.

105. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381: 2032–2042.
106. Mehran R, Valgimigli M. The XIENCE short DAPT program: XIENCE 90/28 evaluating the safety of 3- and 1-month DAPT in HBR patients. 2020. Available at: <https://www.acc.org/-/media/Clinical/PDF-Files/Approved/PDFs/2020/10/12/TCT20/Oct15-Thur/1245pmET-XIENCE-tct-2020.pdf> (Accessed: 10 October 2021).
107. Morice M, Talwar S, Gaemperli O, Richardt G, Eberli F, Meredith I, et al. Drug-coated versus bare-metal stents for elderly patients: a predefined sub-study of the LEADERS FREE trial. *International Journal of Cardiology*. 2017; 243: 110–115.
108. Neumann F, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019; 14: 1435–1534.
109. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2018;46(4):517–592
110. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; 40: 87–165
111. Nicholson K, Almirall J, Fortin M. The measurement of multimorbidity. *Health Psychol*. 2019 Sep;38(9):783-790. doi: 10.1037/hea0000739. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021126.
112. Nishkumay, O. I., Rokyta, O. I., Kordubailo, I. A., Kovalenko, A. A., Govorov, A. O., Gorda, I. I., Dubynska, S. M., Vibla, M. Y., & Pidmurniak, N. O. (2022). Risk Stratification in Patients with Coronary Artery Disease: Timeliness of Invasive Interventions. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*, 30(4), 26-32. [https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(04\)/nr046-2632](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(04)/nr046-2632)

113. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The Safety and Efficacy of Aspirin Discontinuation on a Background of a P2Y12 Inhibitor in Patients After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2020; 142: 538–545.
114. Obayashi Y, Watanabe H, Morimoto T, Yamamoto K, Natsuaki M, Domei T, et al. Clopidogrel Monotherapy after 1-Month Dual Antiplatelet Therapy in Percutaneous Coronary Intervention: from the STOPDAPT-2 Total Cohort. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2022; 15: e012004.
115. Ono M, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Wykrzykowska JJ, et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2022; 18: e377–e388.
116. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Riva DD, Biondi-Zoccai G, Feres F, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 2371–2382.
117. Palmieri L, Vanacore N, Donfrancesco C, et al; Italian National Institute of Health COVID-19 mortality group,. Clinical characteristics of hospitalized individuals dying with COVID-19 by age group in Italy [published online ahead of print 7 June 2020]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. doi:10.1093/gerona/glaa146.
118. Patrono, C.; García Rodríguez, L.A.; Landolfi, R.; Baigent, C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N. Engl. J. Med*. 2005, 353, 2373–2383
119. Patrono, C.; Morais, J.; Baigent, C.; Collet, J.-P.; Fitzgerald, D.; Halvorsen, S.; Rocca, B.; Siegbahn, A.; Storey, R.F.; Vilahur, G. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017, 70, 1760–1776

120. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11:319–327.
121. Piccolo R, Oliva A, Avvedimento M, Franzone A, Windecker S, Valgimigli M, et al. Mortality after bleeding versus myocardial infarction in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention.* 2021; 17: 550–560.
122. Pordzik J., Jakubik D., Jarosz-Popek J., Wicik Z., Eyileten C., De Rosa S., Indolfi C., Siller-Matula J.M., Czajka P., Postula M. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: Bioinformatic analysis and review. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019;18:113. doi: 10.1186/s12933-019-0918-x
123. Pordzik J., Piszczak K., De Rosa S., Jones A.D., Eyileten C., Indolfi C., Malek L., Postula M. The Potential Role of Platelet-Related microRNAs in the Development of Cardiovascular Events in High-Risk Populations, Including Diabetic Patients: A Review. *Front. Endocrinol.* 2018;9:74. doi: 10.3389/fendo.2018.00074.
124. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1835. doi: 10.3390/ijms21051835
125. Randriamboavonjy V., Fleming I. Platelet Function and Signaling in Diabetes Mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10:532–538. doi: 10.2174/157016112801784639
126. Rissanen TT, Uskela S, Eränen J, Mäntylä P, Olli A, Romppanen H, et al. Drug-coated balloon for treatment of de-novo coronary artery lesions in patients with high bleeding risk (DEBUT): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2019; 394: 230–239.
127. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients

- presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016; 37: 267–315.
128. Roh JW, Hahn JY, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy in complex percutaneous coronary intervention: A post-hoc analysis of SMART-CHOICE randomized clinical trial. *Journal of Cardiology*. 2021; 28: 855–863.
129. Ruiz, F.A.; Lea, C.R.; Oldfield, E.; Decampo, R. Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 44250–44257
130. Sachdeva A, Hung Y, Solomon MD, McNulty EJ. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusion. *The American Journal of Cardiology*. 2020; 132: 44–51.
131. Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, Carpenter JS, Cognard C, Dippel D, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*. 2018; 13: 612–632.
132. Schmucker J, Fach A, Mata Marin LA, Retzlaff T, Osteresch R, Kollhorst B, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor in Comparison to Clopidogrel in Elderly Patients with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarctions. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8: e012530
133. Schreuder, M.M.; Badal, R.; Boersma, E.; Kavousi, M.; Roos-Hesselink, J.; Versmissen, J.; Visser, L.E.; Roeters Van Lennep, J.E. Efficacy and Safety of High Potent P2Y 12 Inhibitors Prasugrel and Ticagrelor in Patients with Coronary Heart Disease Treated with Dual Antiplatelet Therapy: A Sex-Specific Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e014457
134. Serruys PW, Takahashi K, Chichareon P, Kogame N, Tomaniak M, Modolo R, et al. Impact of long-term ticagrelor monotherapy following 1-month dual

- antiplatelet therapy in patients who underwent complex percutaneous coronary intervention: insights from the Global Leaders trial. *European Heart Journal*. 2019; 40: 2595–2604.
135. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 390: 1747–1757.
136. Silvain, J.; Zeitouni, M.; Kerneis, M. Selatogrel for Acute Myocardial Infarction: The Promise and Challenges of Self-Medication. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020, 75, 2598–2601.
137. Sinnaeve, P.; Fahrni, G.; Schelfaut, D.; Spirito, A.; Mueller, C.; Frenoux, J.-M.; Hmissi, A.; Bernaud, C.; Ufer, M.; Moccetti, T.; et al. Subcutaneous Selatogrel Inhibits Platelet Aggregation in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020, 75, 2588–2597
138. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Jul 14;8(1):48. doi: 10.1038/s41572-022-00376-4. PMID: 35835758; PMCID: PMC7613517.
139. Spirito A, Itchhaporia D, Sartori S, Camenzind E, Chieffo A, Dangas GD, Galatius S, Jeger RV, Kandzari DE, Kastrati A, Kim HS, Kimura T, Leon MB, Mehta LS, Mikhail GW, Morice MC, Nicolas J, Pileggi B, Serruys PW, Smits PC, Steg PG, Stone GW, Valgimigli M, Vogel B, von Birgelen C, Weisz G, Wijns W, Windecker S, Mehran R. Impact of chronic kidney disease and diabetes on clinical outcomes in women undergoing PCI. *EuroIntervention*. 2023 Aug 21;19(6):493-501. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00086. PMID: 37382924; PMCID: PMC10436070.
140. Storey R. Biology and Pharmacology of the Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor. *Current Pharmaceutical Design*. 2006; 12: 1255–1259.
141. Storey, R.F.; Gurbel, P.A.; Berg, J.T.; Bernaud, C.; Dangas, G.D.; Frenoux, J.-M.; Gorog, D.A.; Hmissi, A.; Kunadian, V.; James, S.K.; et al.

- Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of single-dose subcutaneous administration of selatogrel, a novel P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, in patients with chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020, 41, 3132–3140.
142. Su M., Fan S., Ling Z., Fan X., Xia L., Liu Y., Li S., Zhang Y., Zeng Z., Tang W.H. Restoring the Platelet miR-223 by Calpain Inhibition Alleviates the Neointimal Hyperplasia in Diabetes. *Front. Physiol.* 2020;11:742. doi: 10.3389/fphys.2020.00742
143. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109111
144. Szummer K, Montez-Rath ME, Alfredsson J, Erlinge D, Lindahl B, Hofmann R, et al. Comparison between Ticagrelor and Clopidogrel in Elderly Patients with an Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2020; 142: 1700–1708.
145. Takahashi K, Chichareon P, Modolo R, Kogame N, Chang CC, Tomaniak M, et al. Impact of ticagrelor monotherapy on two-year clinical outcomes in patients with long stenting: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention.* 2020; 16: 634–644.
146. Takahashi K, Serruys PW, Chichareon P, Chang CC, Tomaniak M, Modolo R, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Monotherapy in Patients Undergoing Multivessel PCI. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019; 74: 2015–2027.
147. Takahashi K, Wang R, Kawashima H, Tomaniak M, Gao C, Ono M, et al. Efficacy and safety of one-month DAPT followed by 23-month ticagrelor monotherapy in patients undergoing proximal LAD stenting: Insights from the GLOBAL LEADERS trial. *International Journal of Cardiology.* 2020; 320: 27–34.

148. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al.. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616
149. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138: e618–e651.
150. Tomaniak M, Chichareon P, Modolo R, Takahashi K, Chang CC, Kogame N, et al. Ticagrelor monotherapy beyond one month after PCI in ACS or stable CAD in elderly patients: a pre-specified analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2020; 15: e1605–e1614.
151. Tomaniak M, Chichareon P, Onuma Y, Deliargyris EN, Takahashi K, Kogame N, et al. Benefit and Risks of Aspirin in Addition to Ticagrelor in Acute Coronary Syndromes: A Post Hoc Analysis of the Randomized GLOBAL LEADERS Trial. *JAMA Cardiology*. 2019; 4: 1092.
152. Tomaniak M, Storey RF, Serruys PW. Aspirin-free antiplatelet regimens after PCI: when is it best to stop aspirin and who could ultimately benefit? *EuroIntervention*. 2020; 15: 1125–1129.
153. Tyravska, Y., Savchenko, O., Lizogub, V., Raksha, N., & Savchuk, O. (2021). Blood Plasma Serotonin and von Willebrand Factor as Biomarkers of Unstable Angina Progression Toward Myocardial Infarction. *Galician Medical Journal*, 28(1), E202112. <https://doi.org/10.21802/gmj.2021.1.2>
154. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2018; 39: 213–260.
155. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease



- developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018; 53: 34–78.
156. Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy for Patients at High Bleeding Risk Undergoing PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021; 78: 2060–2072.
157. Valgimigli M, Cao D, Makkar RR, Bangalore S, Bhatt DL, Angiolillo DJ, et al. Design and rationale of the XIENCE short DAPT clinical program: an assessment of the safety of 3-month and 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing PCI with an everolimus-eluting stent. *American Heart Journal*. 2021; 231: 147–156.
158. Valgimigli M, Costa F, Lokhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *European Heart Journal*. 2017; 38: 804–810.
159. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385: 1643–1655.
160. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *British Medical Journal*. 2021; 373: n1332.
161. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *The Lancet*. 2018; 391: 41–50.
162. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection

- and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21
163. Virk HUH, Escobar J, Rodriguez M, Bates ER, Khalid U, Jneid H, Birnbaum Y, Levine GN, Smith SC Jr, Krittanawong C. Dual Antiplatelet Therapy: A Concise Review for Clinicians. *Life (Basel)*. 2023 Jul 18;13(7):1580. doi: 10.3390/life13071580
164. Vogel B, Baber U, Cohen DJ, Sartori S, Sharma SK, Angiolillo DJ, et al. Sex Differences among Patients with High Risk Receiving Ticagrelor with or without Aspirin after Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the TWILIGHT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2021; 6: 1032.
165. von Kügelgen I. Pharmacological characterization of P2Y receptor subtypes - an update. *Purinergic Signal*. 2023 Sep 12. doi: 10.1007/s11302-023-09963-w. Epub ahead of print. PMID: 37697211.
166. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018; 392: 940–949.
167. Vranckx P, Valgimigli M, Odutayo A, Serruys PW, Hamm C, Steg PG, et al. Efficacy and Safety of Ticagrelor Monotherapy by Clinical Presentation: Pre-Specified Analysis of the GLOBAL LEADERS Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2021; 10: e015560.
168. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *the Lancet*. 2010; 376: 1320–1328
169. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J*. 2019 May 20;17:11. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.

170. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2019; 321: 2414–2427
171. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Very Short Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with High Bleeding Risk. *Circulation*. 2019; 140: 1957–1959
172. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2022; 7: 407–417.
173. Watanabe H, Morimoto T, Ogita M, Suwa S, Natsuaki M, Suematsu N, et al. Influence of CYP2C19 genotypes for the effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel monotherapy relative to 12-month dual antiplatelet therapy on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a genetic substudy from the STOPDAPT-2. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. 2021; 36: 403–415.
174. Watson, S.P.; Auger, J.M.; McCarty, O.J.T.; Pearce, A.C. GPVI and integrin  $\alpha$ IIb  $\beta$ 3 signaling in platelets. *J. Thromb. Haemost. JTH* 2005, 3, 1752–1762
175. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or Polymer-free Stents in Patients at High Bleeding Risk. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382: 1208–1218.
176. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 2001–2015.

177. Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79: e21–e129.
178. Yamamoto K, Watanabe H, Morimoto T, Domei T, Ohya M, Ogita M, et al. Very Short Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent Implantation in Patients who Underwent Complex Percutaneous Coronary Intervention: Insight from the STOPDAPT-2 Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2021; 14: e010384.
179. Ye D., Lou G., Li A., Dong F., Chen G., Xu W., Liu Y., Hu S. MicroRNA-125a-mediated regulation of the mevalonate signaling pathway contributes to high glucose-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells. *Mol. Med. Rep.* 2020;21:165–174. doi: 10.3892/mmr.2020.11077
180. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand ST, Gershlick AH, Cohen DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy beyond 1 Year after Percutaneous Coronary Intervention. *The Journal of the American Medical Association*. 2016; 315: 1735.
181. Zeng Z., Xia L., Fan X., Ostriker A.C., Yarovinsky T., Su M., Zhang Y., Peng X., Xie Y., Pi L., et al. Platelet-derived miR-223 promotes a phenotypic switch in arterial injury repair. *J. Clin. Investig.* 2019;129:1372–1386. doi: 10.1172/JCI124508.
182. Zhang W., Chen S., Zhang Z., Wang C., Liu C. FAM3B mediates high glucose-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via inhibition of miR-322-5p. *Sci. Rep.* 2017;7:2298. doi: 10.1038/s41598-017-02683-3

## ДОДАТОК А

### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

#### *Статті у фахових виданнях, затверджених МОН України*

1. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Сало С.В. Гемостазіологічні аспекти черезшкірного коронарного втручання: перипроцедуральні зміни активності тромбоцитарної ланки гемокоагуляції на тлі попередньої подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2023. 31(3). С. 36-44.  
[https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(03\)/KN045-3644](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(03)/KN045-3644)

2. Козачишин Н.І., Нетяженко В.З., Особливості змін тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом після перенесеної COVID-19 інфекції. Перспективи та інновації науки. 2023. № 13(31). С. 718-726  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-718-726](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-718-726)

3. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з гострим коронарним синдромом після стентування коронарних артерій. Перспективи та інновації науки. 2023. № 14(32). С. 1000-1006  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1000-1006](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1000-1006)

4. Козачишин Н.І., Пленова О.М. Вплив супутнього цукрового діабету на стан тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з гострим та хронічним коронарними синдромами. Перспективи та інновації науки. 2023. № 15(33). С. 1130-1138  
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1130-1138](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1130-1138)

#### *Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

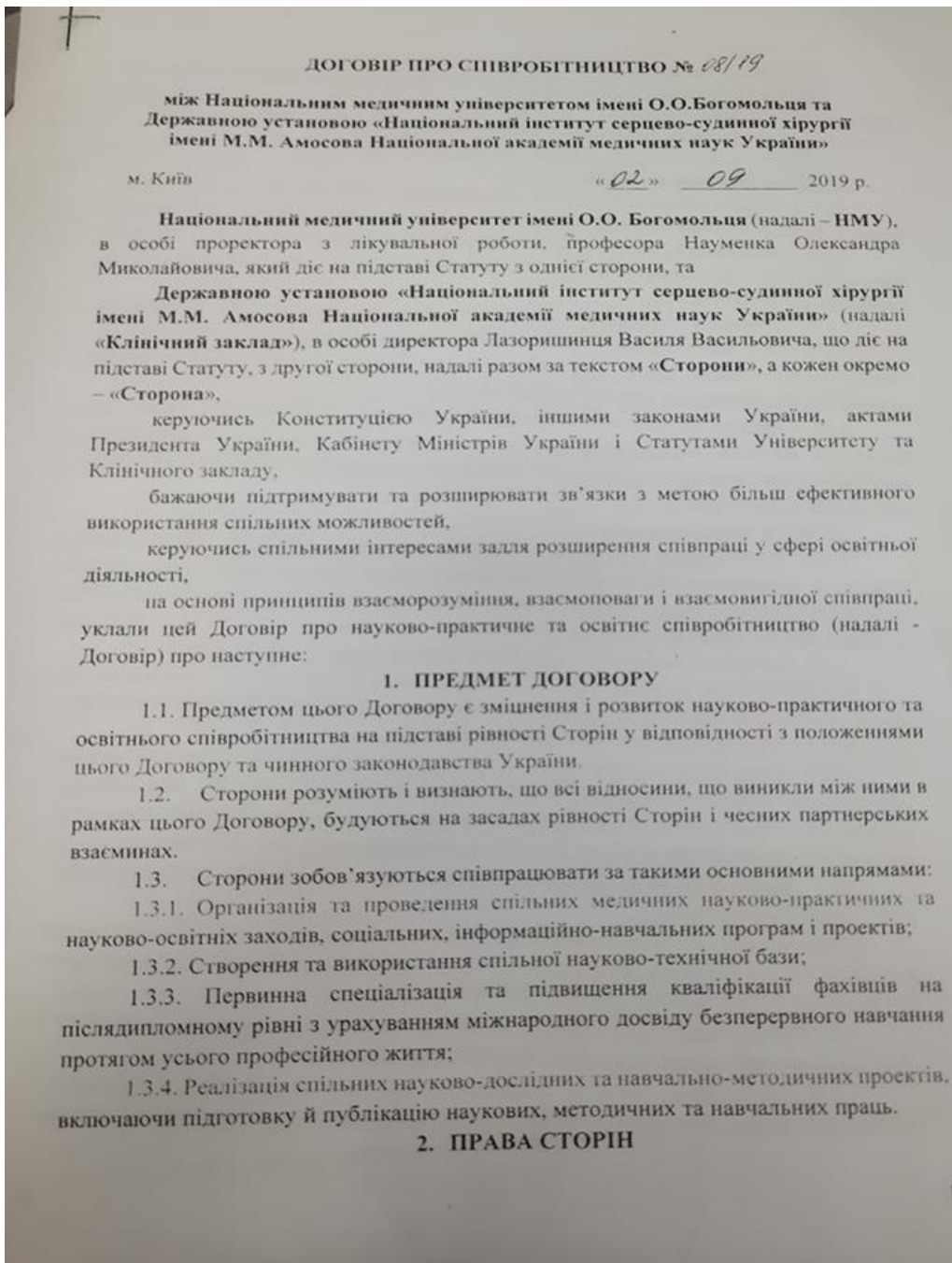
#### *Тези виступів на конференціях:*

1. Козачишин, Н., Нетяженко, В., & Пленова, О. (2023). Вплив подвійної антитромботичної терапії на показники тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів з іхс. Відкрита наука України: візійний дискурс в умовах воєнного стану, с331-333.

2. Kozachyshyn, N., Netiazhenko, V., & Plenova, O. (2023). Characteristics of changes in the functional activity of platelets in patients with ACS using different regimes of antiplatelet treatment. *Atherosclerosis*, 379, S173-S174.

## ДОДАТОК Б

### Договір про наукове співробітництво



## ДОДАТОК Б

### Договір про наукове співробітництво (продовження)

9.3. Жодна із Сторін не має права передавати відповідальність, свої права та обов'язки за даним Договором третій стороні без письмової згоди іншої Сторони.

9.4. У випадку, якщо будь-яке з положень цього Договору є або стає недійсним, це не впливає на дійсність інших положень даного Договору. Сторони зобов'язуються замінити недійсне положення на дійсне, що якомога ближче передавало б економічний зміст та цілі недійсного положення і в той же час було б допустимим з правової точки зору.

9.5. Цей Договір є передумовою і підставою для укладання, якщо Сторони визнають за необхідне, конкретних договорів (на виконання науково-дослідних робіт, оренди, надання послуг тощо).

9.6. Цей Договір складений українською мовою, у двох примірниках, кожний з яких має однакову юридичну силу, по одному примірнику для кожної зі Сторін.

#### 10. РЕКВІЗИТИ СТОРІН

##### НМУ

Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
Місцезнаходження:  
01601, Україна, м. Київ  
б-р. Шевченка, 13  
Код ЄДРПОУ 02010787

Проректор

професор

М. О. Науменко



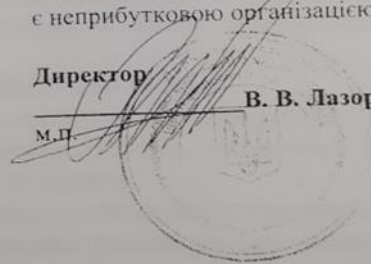
##### КЛІНІЧНИЙ ЗАКЛАД

Державна установа «Національний  
інститут серцево-судинної хірургії ім.  
М.М. Амосова НАМН України»  
Місцезнаходження:  
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 6  
Код ЄДРПОУ 05493562  
т. (044) 275-40-22, 275-40-04, 249-81-99  
є неприбутковою організацією

Директор

м.п.

В. В. Лазоришинець



*М. О. Науменко*

*В. В. Лазоришинець*