Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої

Національної академії медичних наук України»

Харківський національний медичний університет,

Міністерство охорони здоров’я України

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

Оврах Тамара Геннадіївна

УДК 616-005.4-085:616.379-008.64:616.155.2

**ДИСЕРТАЦІЯ**

Прогностичне значення реактивності тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу в динаміці лікування

14.01.02 - внутрішні хвороби

222 - медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Т.Г.Оврах

Науковий керівник: Серік Сергій Андрійович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник

Харків-2018

**АНОТАЦІЯ**

*Оврах Т.Г.* Прогностичне значення реактивності тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу в динаміці лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

Проблема смертності та розвитку повторних серцево‑судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після гострого коронарного синдрому (ГКС), особливо при її поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, продовжує залишатися однією із актуальних та пріоритетних у сучасній медицині. Вважається, що причиною високої серцево-судинної захворюваності і смертності хворих на ЦД 2 типу є притаманний їм атеротромботичний стан, найважливішим чинником розвитку якого є гіперреактивність тромбоцитів. Застосування антиагрегантів у лікуванні хворих на ГКС є одним з ключових направлень у боротьбі з атеротромбозом. Але незважаючи на прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ), ризик виникнення смерті та повторних серцево‑судинних подій після ГКС у хворих на ЦД 2 типу залишається дуже високим.

У зв’язку з цим, окреслено мету нашого дослідження: підвищення ефективності лікування та прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС на підставі вивчення морфофункціональних властивостей тромбоцитів у динаміці ПАТТ.

Відповідно до мети та задач дослідження проведене комплексне обстеження 128 хворих на ІХС, що знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Державній Установі «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», з них 88 хворих, які за 4-6 тижнів до включення у дослідження перенесли ГКС (нестабільну стенокардію, інфаркт міокарду (ІМ) без елевації сегменту ST, ІМ з елевацією сегменту ST) та 40 хворих зі стабільною ІХС.

Пацієнтів було розподілено на чотири групи у залежності від наявності у них ЦД 2 типу: у 1 групу (основну) увійшло 59 хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС, у 2 групу (порівняння) – 29 хворих на ІХС без ЦД після ГКС, у 3 групу (порівняння) – 20 хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу, у 4 групу (порівняння) – 20 хворих на стабільну ІХС без ЦД. До групи контролю увійшло 15 практично здорових осіб.

Діагноз ІХС було встановлено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів 2013 року та критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів і комітетом експертів ВОЗ у 2013 році. Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затвердженого наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року.

Серед обстежених 1-ої групи було 40 чоловіків (67,80 %) та 19 жінок (32,20 %). Середній вік становив (58,37±1,16) років. У 2-у групу увійшли 22 чоловіки (75,86 %) та 7 жінок (24,14 %), середній вік склав (53,24±1,87) років. У 3‑й групі було 12 чоловіків (60,00 %) та 8 жінок (40,00 %), середній вік склав (61,19±1,87) років. 4-у групу склали 15 чоловіків (75,00 %) та 5 жінок (25,00 %), середній вік склав (58,83±1,65) років. До групи контролю увійшло 8 чоловіків (53,33 %) та 7 жінок (47,66 %), середній вік склав (53,00±2,96) років. Індекс маси тіла (ІМТ) 1-ої групи склав (32,42±0,77) кг/м2, 2-ої групи – (30,36±1,24) кг/м2, 3‑ої групи – (32,85±1,13) кг/м2, 4-ої групи – (30,05±0,92) кг/м2, групи контролю – (28,64±1,81) кг/м2.

Клініко-інструментальне обстеження хворих 1-ої групи проводили тричі: при включенні в дослідження, через 5 та 11 місяців спостереження у динаміці лікування. Комбінована кінцева точка була визначена як серцево‑судинна смерть, розвиток ІМ, нестабільної стенокардії, інсульту, реваскуляризація міокарда.

Терапія, що проводилась, включала: статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або антагоністи рецепторів до ангіотензину II, блокатори бета‑адренорецепторів, антагоністи кальцію, діуретики, інгібітори протонової помпи, за необхідністю нітрати. Усі хворі з ЦД 2 типу отримували метформін або комбінацію препаратів сульфанілсечовини з метформіном.

За дизайном дослідження хворі 1-ої групи були розділені на підгрупи, у залежності від типу статина, який вони приймали (аторвастатин або розувастатин). До 1-ої підгрупи увійшло 30 хворих, які приймали розувастатин у дозі 20‑40 мг/добу, до 2-ої підгрупи – 29 хворих, які приймали аторвастатин у дозі 40-80 мг/добу. Через 6 місяців після ГКС 13 пацієнтів 1-ої підгрупи продовжили приймати розувастатин (1а група), а 17 хворих перейшли на прийом аторвастатину в дозі 40-80 мг/добу (1б група). 12 пацієнтів із 2-ої підгрупи продовжили прийом аторвастатину (2а група), а 17 хворих перейшли на прийом розувастатину в дозі 20-40 мг/добу (2б група).

Результати нашого дослідження демонструють, що у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС відмічається достовірно більша кількість тромбоцитів, підвищений середній об’єм тромбоцитів (СОТ) та відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом, ніж у хворих без ЦД  (p<0,05), що вказує на прискорений обіг тромбоцитів та підвищений рівень циркулюючих незрілих тромбоцитів. Агрегаційна активність тромбоцитів індукована аденозиндифосфатом (АДФ) і арахідоновою кислотою (АК) та синтез тромбоксану у хворих з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС значно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05).

У роботі продемонстрована значущість метаболічних чинників у активації тромбоцитарного гемостазу у хворих на ЦД 2 типу після перенесеного ГКС. При аналізі взаємозв’язків між показниками тромбоцитарного гемостазу та показниками вуглеводного та ліпідного обміну, у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу були встановлені кореляційні зв’язки між рівнем глюкози крові натще та СОТ (r=0,33, р=0,043), HbA1с та СОТ (r=0,35, р=0,045), ХС ЛПНЩ та СОТ (r=0,61, р=0,03), HbA1ста 11‑дТхВ2 (r=0,39, р=0,042), індексом НОМА‑IR і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,31, р<0,0001), інсуліном і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,22, р=0,005), ХС ЛПВЩ та рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=-0,30, р<0,0001). Доведено, що у хворих на ЦД 2 типу після перенесеного ГКС гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більш помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільних формах ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Порушення вуглеводного та ліпідного обміну також впливають і на агрегаційні властивості тромбоцитів: гіперглікемія, зростання інсулінорезистентності сприяють підвищенню АК‑індукованої агрегації тромбоцитів і синтезу тромбоксану. Зростання ХС ЛПНЩ асоціюється тільки з підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищенням тільки синтезу тромбоксану. Доведено, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС метаболічні чинники не впливають на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів.

У ході проведеного дослідження у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС встановлені відрізні значення сумарного індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ) за даними світлової агрегатометрії (СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %) та рівню 11‑дТхВ2  ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну у сечі для визначення високої ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ. Отримані результати оцінки залишкової реактивності тромбоцитів (ЗРТ) у хворих після ГКС з ЦД 2 типу у динаміці ПАТТ свідчать, що поширеність високої ЗРТ, як на прийом АСК, так і на прийом клопідогрелю та на комбінацію цих препаратів, значно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05). Протягом 12 місяців прийому ПАТТ у хворих з ЦД 2 типу відзначається зростання ЗРТ на клопідогрель та поширеності високої ЗРТ на клопідогрель (p<0,05), а ЗРТ на АСК та поширеність високої ЗРТ на АСК не змінюється (p>0,05).

У роботі доведені переваги аторвастатину над розувастатином у перші 4-6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі ПАТТ щодо впливу на ЗРТ‑АДФ та поширеності високої ЗРТ-АДФ.

Показано, у хворих на ІХС з ЦД 2 типу на ПАТТ ЗРТ-АДФ та поширеність високої ЗРТ-АДФ через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі розувастатину значно вищі, ніж при прийомі аторвастатину (p<0,05), за відсутності розбіжностей у рівнях ліпідів крові (р>0,05). На протязі 12 місяців спостереження відмічається поступове зростання ЗРТ-АДФ, як при прийомі аторвастатину (p<0,01), так і розувастатину (p<0,05). У пацієнтів, яким через 6 місяців після ГКС була здійснена заміна одного статину на інший, ЗРТ‑АДФ у порівнянні з вихідними значеннями суттєво не змінюється (р>0,05), але поширеність високої ЗРТ‑АДФ зменшується, на відміну від хворих, у яких терапія статинами не змінювалась (p<0,05).

У роботі продемонстровано, що у пацієнтів через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу рівень цистатину С підвищений та взаємопов’язаний з морфофункціональними властивостями тромбоцитів. Встановлені позитивні кореляції цистатину С з СОТ (r=0,38, р=0,004), СІАТ-АДФ (r=0,29, р=0,028), СІАТ‑АК (r=0,27, р=0,046), 11-дТхВ2 у сечі (r=0,29, р=0,027). Доведено, що рівні цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл асоціювалися з виникненням повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС (р<0,0001).

Оцінка перебігу ІХС впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС показала, що частота виникнення повторних серцево‑судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу була достовірно вищою, ніж у хворих без ЦД 2 типу (40,68 % (n=24) та 10,34 % (n=3), відповідно, р<0,05). При аналізі сукупності впливу досліджувальних факторів на розвиток серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС був проведений покроковий багатофакторний регресійний аналіз, у результаті якого встановлено, що на розвиток повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС впливають наступні фактори: вік, індекс маси тіла, кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, рівень 11-дТхВ2 у сечі, цистатину С (R2=0,697162, p<0,0001). Доведено, що кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ‑АДФ, СІАТ‑АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С є незалежними предикторами високого ризику виникнення повторних серцево‑судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, а зростання через 4-6 тижнів після ГКС кількості тромбоцитів ≥ 274×10 9/ л, СОТ ≥ 8,1 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл асоціювалися з підвищенням розвитку повторних серцево‑судинних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз (ВШ 7,09; ДІ [2,05; 24,54]), 9,26 раз (ВШ 9,26; ДІ [1,34; 64,07]), 3,10 раз (ВШ 3,10; ДІ [1,47; 6,05]), 6,43 раз (ВШ 6,43; ДІ [3,25; 12,70]), 3,44 раз (ВШ 3,44; ДІ [1,37; 8,64]), 3,78 раз (ВШ 3,78; ДІ [1,51; 7,41]), відповідно.

***Ключові слова:*** гострий коронарний синдром, залишкова реактивність тромбоцитів, ішемічна хвороба серця, тромбоцити, цукровий діабет 2 типу.

**SUMMARY**

*Ovrakh T.G.* Prognostic significance of the platelets reactivity in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus in the dynamics of therapy. ‑ Qualifying scientific work as manuscript copyright.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences (PhD) on spatiality 14.01.02 – internal diseases. – GI «L.T. Malaya National Therapy Institute of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkov, 2018.

The Dissertation is dedicated to improving the effectiveness of treatment and prediction of secondary cardiovascular events in patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM) after acute coronary syndrome (ACS) on the basis of morph functional properties of platelets study in the dynamics of dual antiplatelet therapy (DAT).

The conducted research shows more intensive accelerated circulation of platelets, high activity of adenosine diphosphate (ADP) - and arachidonic acid (AA) - induced platelet aggregation, increased levels of circulating immature platelets and thromboxane synthesis in diabetic patients with CAD 4-6 weeks after ACS.

In the study the importance of metabolic factors in the activation of platelet hemostasis in patients with type 2 DM after ACS was demonstrated and the more intensive influence of hyperglycemia, insulin resistance and dyslipidemia on platelet hemostasis comparing with the stable types of CAD was found. Hypercholesterolemia, hyperglycemia and insulin resistance in the case of controlled glycaemia lead to increased circulation of platelets. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism also impact on platelet aggregation properties: hyperglycemia and increased insulin resistance contribute to increased AA - induced platelet aggregation and thromboxane synthesis. The increase of LDL cholesterol level is associated only with the growth of AA-induced platelet aggregation and the HDL cholesterol reduction is accompanied by an increase of thromboxane synthesis alone. It has been proved that metabolic factors don’t influence on ADP- induced platelet aggregation in patients with type 2 DM after ACS.

The obtained results of the residual platelet reactivity (RPR) assessment in patients with type 2 DM after ACS in the dynamics of DAT demonstrate a high RPR on acetylsalicylic acid and clopidogrel use as monotherapy or in combination. The advantages of atorvastatin over rosuvastatin in the first 4-6 weeks after ACS using DAT on the basis of RTR ADP and the prevalence of high RTR-ADP have been demonstrated in this paper. It was shown that the replacement of one statin to another six months after ACS in diabetic patients with CAD taking clopidogrel within 12 months prevents RTR increase.

It was shown that 4-6 weeks after ACS the level of cystatin C is elevated and interrelated with the morphofunctional properties of platelets in patients with type 2 DM. It has been proven that the platelets, the MPV, maximum platelet aggregation (MPA)-ADP, MPA-AA, 11‑dТхВ2 in urine and cystatin C are independent high risk predictors of secondary cardiovascular events in patients with type 2 diabetes after ACS, and the increase throughout the first 6 to 8 weeks after ACS platelets ≥ 274\*10 9 / l, MPV ≥ 8.1 fL, MPA-ADP ≥ 60.71 %, MPA-AA ≥ 15.13 %, levels 11‑dTxB2 in urine ≥ 79.70 ng/mmol creatinine and cystatin С more than 1942.62 ng/ml was associated with an increase in the development of cardiovascular events reoccurrence within 12 months in 7.09 times, 9.26 times, 3.10 times, 6.43 times, 3.44 times and 3.78 times, respectively.

**Keywords:** acute coronary syndrome, ischemic heart disease, platelet, type 2 diabetes mellitus, residual platelet reactivity.

**Список публікацій здобувача:**

1. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 22‑31.
2. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії після перенесеного гострого коронарного синдрому / С. А. Серік, Т. Г. Оврах, Т. О. Ченчик // East European Scientific Journal. – 2016. – Vol. 13, № 9. – Р. 37-43.
3. Оврах Т. Г. Влияние инсулинорезистентности на активность тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при приеме двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, № 3 (55). – С. 89‑95.
4. Ovrakh T. G. Cistatina C e piastrine emostasi nei pazienti con malattia coronarica e diabete di tipo 2 doppia terapia antiaggregante dopo sindrome coronarica acuta / S. A. Serik, T. G. Ovrakh // Italian Science Review. – 2016. – Vol. 34, № 1. ‑ P. 117-122.
5. Оврах Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, О. А. Кочубей // Georgian medical news. – 2017. – № 4 (265). – С. 7-14.
6. Оврах Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа при двойной антитромбоцитарной терапии **/** Т. Г.Оврах, С. А.Серик, Т. Н. Бондарь, Т. А. Ченчик, Т. И. Клименко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Додаток 4, Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2014 р. – С. 60-61.
7. Оврах Т. Г. Влияние розувастатина и аторвастатина на тромбоцитарный гемостаз у больных ИБС и СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н.Ченчик // Матеріали республіканської научно-практичної конференції «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма». – Ташкент, 10 апреля 2015 г. – С. 103.
8. Оврах Т. Г. Взаимосвязь цистатина С и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии **/** С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Матеріали VІІI науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини». – Вінниця, 09-10 листопада 2015 р. – С. 229‑231.
9. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу /С. А. Серік, Т. Г.Оврах, Т. М. Бондар, Т. О. Ченчик // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Додаток 1, Матеріали ХVІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23‑25 вересня 2015 р. – С. 78.
10. Оврах Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и уровень цистатина С у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после острого коронарного синдрома / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями». – Харків, 5 листопада 2015 р. – С. 254.
11. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та порушення вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології - діагностика, профілактика, лікування». ‑ Кровообіг та гемостаз. – Київ, 2015. – № 1-2 (47-48). – С. 133.
12. Оврах Т. Г. Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС и СД 2 типа после острого коронарного синдрома при двойной антитромбоцитарной терапии / Т. Г. Оврах, С. А. Серик // Материалы республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма». – Ташкент, 15 апреля 2016 г. – С. 132.
13. Оврах Т. Г. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома в динамике лечения антитромбоцитарными препаратами / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Ченчик, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференцію за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук». – Харків, 21 квітня 2016 р. – С. 295.
14. Оврах Т. Г. Чувствительность к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої дню науки «Медична наука та клінічна практика-2016». – Харків, 20 травня 2016 р. – С. 72-73.
15. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів у відповідь на клопідогрель та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу після гострого коронарного синдрому при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії типу / С. А. Серік, Т. Г Оврах., Т. О. Ченчик, Т. М. Бондар, Т. І. Кліменко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегія профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». – Харків, 4 листопада 2016 р. – С. 197.
16. Оврах Т. Г. Роль цистатина С в развитие кардиоваскулярных событий у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа после перенесенного ОКС при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3, Матеріали ХVІІ Національного конгресу України, Київ, 21‑23 вересня 2016 р. – С. 142-143.
17. Оврах Т. Г. Прогностическое значение цистатина С и скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє». – Харків, 20 квітня 2017 р. – С. 209.
18. Оврах Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома/ Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє». – Харків, 19 травня 2017 р. – С. 79.
19. Ovrakh T. Impact of statin switching on residual on-clopidogrel treatment platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome / T. Ovrakh, S. Serik // European Lipoprotein Club, 40th annual Scientific Metting. – Tutzing, 4-7 September 2017. – Р. 89.
20. Пат. № 115077u, Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому / Т. Г. Оврах, С. А. Серік; заявник Державна Установа «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». – заявка № u 2017 00585; заявлено 23.01.2017; опубл. 27.03.2017, Бюл. № 6.

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…..……………………………………………16

ВСТУП…………………………………………………………………………………18

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ……………………………………………………28

* 1. Тромбоцитарний гемостаз після перенесеного гострого коронарного синдрому при поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу.....………………………………………………………………28
  2. Залишкова реактивність тромбоцитів при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому………………………………………………………………………..41

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…………………………57

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих………………………………57

2.2 Методи дослідження……………………………………………………...........66

РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ ЧЕРЕЗ 4-6 ТИЖНІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ПРИ  ПОЄДНАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ …………........................73

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНИХ ЧИННИКІВ НА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ ……………………………………...81

РОЗДІЛ 5. ЗАЛИШКОВА РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ НА ТЛІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ В ДИНАМІЦІ 12 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ….........................92

РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ РОЗУВАСТАТИНУ ТА АТОРВАСТАТИНУ НА ЗАЛИШКОВУ РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ПРИЙОМІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ……………………………………………………103

РОЗДІЛ 7. ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ..................................................................................129

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ………………154

ВИСНОВКИ………………………………………………………………………………………………………………………………………..178

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ………………………………………………………………………………………………..181

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……………………………………...........184

ДОДАТОК А………………………………………………………………………...212

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АДФ – аденозиндифосфат

АК – арахідонова кислота

АСК – ацетилсаліцилова кислота

ВР ‑ відносний ризик

ВШРТО – відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом

ВШ – відношення шансів

ГКС – гострий коронарний синдром

ДІ – довірчий інтервал

ЗРТ – залишкова реактивність тромбоцитів

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

МАУ – мікроальбумінурія

НС – нестабільна стенокардія

ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія

СІАТ – сумарний індекс агрегації тромбоцитів

СОТ – середній об’єм тромбоцитів

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ФК – функціональний клас

ХЗН – хронічне захворювання нирок

ЦД – цукровий діабет

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

AUC – площа під кривою

ШКФ - CKD-EPI – швидкість клубкової фільтрації за формулою Chronic kidney disease - Epidemiology

11-дТхВ2 – 11-дегідро-тромбоксан В2

HbA1c – глікований гемоглобін

HOMA- IR – індекс інсулінорезистентності

NO – оксид азоту

ROC – робоча характеристика показника

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Проблема смертності та розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) після гострого коронарного синдрому (ГКС), особливо при її поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, продовжує залишатися однією із актуальних та пріоритетних у сучасній медицині [1, 2].

Вважається, що причиною високої серцево-судинної захворюваності і смертності хворих на ЦД 2 типу є притаманний їм атеротромботичний стан, найважливішим чинником розвитку якого є гіперреактивність тромбоцитів [3]. Застосування антиагрегантів у лікуванні хворих на ГКС є одним з провідних направлень у боротьбі з атеротромбозом. Але, в дослідженнях CURE, CREDO, TRITON-TIMI 38, TRILOGY ACS, PLATO було продемонстровано, що незважаючи на прийом подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) ризик виникнення смерті та повторних серцево-судинних подій після ГКС у хворих на ЦД 2 типу залишається дуже високим [2,4,5].

У якості ймовірних причин недостатньої клінічної ефективності антиагреганів розглядається багато факторів, які призводять до гіперактивації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу, серед яких, у першу чергу, є гіперглікемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, ожиріння, дисліпідемія та безпосередньо клітинні порушення тромбоцитів [6, 7]. Проте, результати клінічних досліджень, щодо ролі кожного з цих чинників в активації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу після ГКС, суперечливі і потребують подальшого уточнення [8, 9]. З іншого боку, ці ж чинники розглядаються як безпосередні причини недостатньої антиагрегаційної дії ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та інгібіторів P2Y12‑рецепторів (у першу чергу клопідогрелю) [7, 10, 11].

На думку експертів, антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів рекомендується оцінювати за залишковою реактивністю тромбоцитів (ЗРТ) з використанням різних тестів агрегатометрії [12, 13]. Висока ЗРТ у відповідь на прийом антитромбоцитарних препаратів вказує або на низьку чутливість до антиагрегантів, або на високу вихідну реактивність тромбоцитів [13, 14]. Проте, «чутливість» оцінюється за результатами функціональної активності тромбоцитів хворих до та після прийому антитромбоцитарних препаратів, що нездійсненно та недоцільно при ГКС, так само, як і вимір базової реактивності тромбоцитів [13].

Висока ЗРТ у відповідь на прийом АСК (ЗРТ-АСК) та, особливо, клопідогрелю (ЗРТ-К) серед хворих на ЦД 2 типу зустрічається значно частіше, ніж серед хворих без нього, і асоціюється з високим ризиком повторних ішемічних подій [10, 11, 14, 15]. Але це уявлення базується на дослідженнях, проведених серед хворих на стабільну ІХС, при чому ЗРТ у цих дослідженнях оцінювалась при застосуванні монотерапії АСК. У разі ПАТТ, у тому числі після стентування, реактивність тромбоцитів оцінювалась лише за ЗРТ-К, але ці результати залишаються суперечливими [16, 17]. В той же час, пацієнти з ГКС мають більшу, ніж хворі на стабільну стенокардію, реактивність тромбоцитів, яка зберігається після початкової стабілізації [18]. А це може впливати на клінічні виходи ГКС незалежно від інших факторів кардіоваскулярного ризику [19].

У хворих на ЦД 2 типу ймовірними причинами високої ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю, окрім згаданих вище факторів, що призводять до активації тромбоцитів, є: похилий вік, порушення функції нирок, зниження систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), запалення, захворювання, при яких порушується всмоктування препарату у шлунку або метаболізм у печінці, генетичні (поліморфізм та мутація генів), активація тромбоцитів через інші шляхи, конкурентна взаємодія з іншими препаратами, недостатня прихильність пацієнтів до лікування [20, 21].

При прийомі клопідогрелю особливо важливо враховувати його взаємодію з препаратами, які метаболізуються через систему цитохрому Р450. Ензими цієї системи можуть призводити до уповільнення синтезу активного метаболіту клопідогрелю і бути одним із можливих чинників, який веде до високої ЗРТ [15, 22]. Серед препаратів, на взаємодію яких слід звертати увагу при прийомі клопідогрелю, особливе місце відводиться інгібіторам гідроксиметилгутарил коензим-А редуктази (статинам). Відповідно до сучасних настанов, хворим на ГКС разом з антитромбоцитарними препаратами призначаються статини, такі, як аторвастатин або розувастатин. Початкові дослідження демонстрували, що прийом аторвастатину, який метаболізується CYP3A4, може зменшувати антиагрегаційну дію клопідогрелю [23, 24]. Пізніше з’явились дані про те, що і розувастатин у хворих після ГКС і черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) може впливати на метаболізм клопідогрелю та призводити до високої ЗРТ-К [25, 26]. Розувастатин, на відміну від інших водорозчинних статинів, метаболізується не тільки за допомогою CYP2С9, але і CYP2С19, який так само, як і CYP3A4, займає важливе місце у метаболізмі клопідогрелю [22, 27]. Також є дані, які вказують на відсутність залежності агрегаційної активності тромбоцитів від використаного статину при прийомі клопідогрелю [28, 29]. Однак, у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу після перенесеного ГКС доказів, щодо впливу розувастатину та аторвастатину на антиагрегаційні ефекти клопідогрелю при довготривалому прийомі ПАТТ поки що відсутні.

Для стратифікації ризику хворих на ГКС використовуються різні біомаркери, у тому числі показники функції нирок [30, 31]. Одним з таких біомаркерів є цистатин С. Згідно з даними деяких досліджень, цистатин С є не тільки маркером ранньої дисфункції нирок, але і незалежним предиктором виникнення атеротромботичних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС та ЧКВ [32]. Окрім цього, доведена роль цистатину С і в розвитку кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу без ССЗ [33-35]. Проте, дані, щодо предикторних властивостей цистатину С стосовно перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу поки що відсутні.

Таким чином, фактори, що сприяють гіперреактивності тромбоцитів, зменшують антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів і за рахунок чого можуть впливати на прогноз хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС, залишаються остаточно невизначеними. На сьогоднішній день, дані, щодо прогностичного значення ЗРТ при ГКС неоднозначні, а у хворих з ЦД 2 типу взагалі не вивчались. Це диктує необхідність подальших досліджень з вивчення механізмів підвищення реактивності тромбоцитів при прийомі АСК та клопідогрелю у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС, визначення порогових значень ЗРТ для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком виникнення повторних серцево‑судинних подій та розробки нових обґрунтованих методів їх прогнозування і попередження підвищення ЗРТ у цієї групи хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційну роботу виконано у межах науково-дослідної роботи відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити метаболічні та генетичні механізми формування тромботичних порушень при ішемічній хворобі серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу» (номер державної реєстрації 0114U001166, термін виконання 2014‑2016 рр.). Здобувач є співвиконавцем теми. Здобувач проводила відбір хворих, які відповідали критеріям включення в дослідження, виконувала інформаційно‑патентний пошук, інтерпретувала результати проведених досліджень (лабораторних, електрокардіографії, ехокардіоскопії), проводила динамічне спостереження за хворими з оцінкою кінцевих точок, статистичну обробку результатів дослідження, здійснювала написання наукових праць.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування та прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому на підставі вивчення морфофункціональних властивостей тромбоцитів у динаміці подвійної антитромбоцитарної терапії.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **завдання дослідження**:

1. Визначити особливості морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного гострого коронарного синдрому.
2. Дослідити вплив метаболічних чинників (гіперглікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії) на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому.
3. Оцінити залишкову реактивність тромбоцитів у відповідь на прийом ацетилсаліцилової кислоти та клопідогрелю у складі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу в динаміці 12 місяців спостереження.
4. Порівняти вплив розувастатину та аторвастатину на залишкову реактивність тромбоцитів при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж 12 місяців у хворих з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому.
5. Визначити взаємозв’язки показників тромбоцитарного гемостазу та функціонального стану нирок (креатиніну, швидкості клубкової фільтрації та цистатину С) і встановити їх значимість для прогнозування перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з цукровим діабетом 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного гострого коронарного синдрому.

*Об’єкт дослідження:* ішемічна хвороба серця з цукровим діабетом 2 типу.

*Предмет дослідження:* показникитромбоцитограми (кількість тромбоцитів, середній об’єм тромбоцитів (СОТ), відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (ВШРТО)), агрегації тромбоцитів, 11-дегідро-тромбоксан В2 (11-дТхВ2) у сечі, ліпідного і вуглеводного спектру крові, цистатин С у сироватці крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), кардіоваскулярний ризик у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, аналітико‑статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Визначено, що особливістю морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС є підвищена кількість тромбоцитів (243,11±6,65)×109 / л, середній об’єм тромбоцитів (СОТ) (8,22±0,06) fL, відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом (ВШРТО) (13,66±0,36) %, показники агрегації тромбоцитів індукованої аденозиндифосфатом (АДФ) (сумарний індекс агрегації тромбоцитів ((СІАТ)-АДФ (61,05±1,52) %) і арахідоновою кислотою (АК) (СІАТ-АК (10,09±0,92) %) та синтез тромбоксану (11-дТхВ2 у сечі (73,01±5,08) нг/ммоль креатиніну).

Встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більш помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільних формах ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Гіперглікемія, наростання інсулінорезистентності сприяють підвищенню АК‑індукованої агрегації тромбоцитів і синтезу тромбоксану. Зростання ХС ЛПНЩ асоціюється лише з підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищенням лише синтезу тромбоксану. Доведено, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС метаболічні чинники (гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперхолестеринемія) не впливають на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів.

У хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС встановлені відрізні значення сумарного індексу агрегації тромбоцитів (СІАТ) за даними світлової агрегатометрії (СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %) та рівню 11‑дТхВ2  ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну у сечі для визначення високої ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ. Поширеність високої ЗРТ, як за СІАТ-АДФ, за СІАТ‑АК та за 11‑дТхВ2 окремо, так і за комбінацією СІАТ‑АДФ та СІАТ‑АК, СІАТ‑АДФ та 11‑дТхВ2 серед хворих з ЦД 2 типу вища, ніж без ЦД (p<0,05).

Визначено, що у перші 4-6 тижнів після перенесеного ГКС прийом розувастатину асоціюється з більш високою ЗРТ-АДФ та поширеністю високої ЗРТ‑АДФ на відміну від прийому аторвастатину ((64,13±2,14) % проти (57,86±2,03) % (p<0,05) та 60,00 % проти 31,03 % (p<0,05), відповідно). Протягом 12 місяців застосування, як аторвастатину, так і розувастатину, ЗРТ‑АДФ та поширеність високої ЗРТ-АДФ поступово зростають (p<0,05). Доведено, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС заміна одного статину на інший через 6 місяців після ГКС попереджає підвищення ЗРТ-АДФ та поширеності високої ЗРТ при прийомі клопідогрелю впродовж 12 місяців (p<0,05).

Встановлено, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС рівень цистатину С підвищений ((2057,69±107,56) нг/мл) і пов’язаний з СОТ (r=0,38, р=0,004), СІАТ-АДФ (r=0,29, р=0,028), СІАТ-АК (r=0,27, р=0,046), рівнем 11‑ТхВ2 у сечі (r=0,29, р=0,027), на відміну від хворих без ЦД.

Доведено, що кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С є незалежними предикторами високого ризику виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, а зростання через 4-6 тижнів після ГКС кількості тромбоцитів ≥ 274 \* 10 9/ л, СОТ ≥ 8,1 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71%, СІАТ-АК ≥ 15,13%, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл асоціювалися з підвищенням розвитку повторних серцево‑судинних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним державним патентом України на корисну модель №115077 «Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому».

**Практичне значення отриманих результатів.** Обґрунтована необхідність визначення ЗРТ за допомогою АДФ- та АК- індукованої агрегації тромбоцитів та додатковим визначенням 11-дТхВ2 у сечі у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС, яка дає змогу сімейному лікарю, терапевту, кардіологу оцінити антиагрегаційні властивості тромбоцитів у відповідь на прийом АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ.

Визначені відрізні значення показників світлової агрегатометрії для високої ЗРТ за СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівнем 11-дТхВ2 у сечі при прийомі ПАТТ у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС, які дозволяють сімейному лікарю, терапевту, кардіологу виділити пацієнтів з недостатньою антиагрегаційною дією антитромбоцитарних препаратів і високим ризиком повторних кардіоваскулярних подій, своєчасно скорегувати їх терапію та підвищити ефективність ПАТТ.

Запропонований алгоритм призначення аторвастатину та розувастатину у комбінації з ПАТТ (АСК та клопідогрель) хворим на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров’я попередити підвищення ЗРТ на прийом клопідогрелю і тим самим поліпшити ефективність довготривалого прийому ПАТТ у цієї групи хворих.

Визначення рівня цистатину С, кількості тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівня 11-дТхВ2 у сечі у хворих на ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС, як додаткових предикторів розвитку кардіоваскулярних ускладнень, підвищує ефективність прогнозування перебігу ІХС впродовж 12 місяців після ГКС.

Основні результати проведеного дослідження впроваджені в практичну роботу відділення ішемічної хвороби серця ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), Красноградської центральної районної лікарні, Богодухівської центральної районної лікарні, Черкаської обласної клінічної лікарні, кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, основ біоетики та біобезпеки Харківського національного медичного університету, № 1 та № 2 терапевтичного відділення 4 міської клінічної лікарні м. Полтави, Полтавської обласної лікарні, поліклініки Лозівської міської лікарні, Кіровоградської обласної лікарні, Івано‑Франківського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, Одеської обласної клінічної лікарні.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто визначено актуальність та напрямок дослідження, розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання роботи. Здобувач особисто проводила обстеження тематичних хворих, формувала групи пацієнтів. Самостійно проведено статистичний аналіз та обробку даних, проаналізовано та узагальнено отримані результати, сформульовано основні положення та висновки, підготовлено до друку результати дослідження. Здобувач забезпечила впровадження в клінічну практику результати проведених досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи оприлюднені в матеріалах наступних конференцій: на  науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Проблеми атеросклерозу як системної патології» (м. Харків, 20 березня 2014 р.); «Внесок молодих спеціалістів в розвиток медичної науки і практики» (м. Харків, 15 травня 2014 р.); на V міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (м. Вінниця. 15‑16 травня 2014 р.); XV Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23‑25 вересня 2014 р.); «Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів» (м. Харків, 6 листопада 2014 р.); «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (м. Харків, 23-24 квітня 2015 р.); «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма» (м. Ташкент, 10 квітня 2015 р.); «Внесок молодих вчених у розвиток медичної науки та практики: Нові перспективи» (Харків, 15 травня 2015 р.); ХVІ Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 23‑25 вересня 2015 р.); VІІI науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (м. Вінниця, 9‑10 листопада 2015 р.); «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології - діагностика, профілактика, лікування» (м. Київ, 2015 р.); «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (м. Харків, 5 листопада 2015 р.); «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук» (м. Харків, 21 квітня 2016 р.); «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма» (м. Ташкент, 15 квітня 2016 р.); ХVІІ Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 21‑23 вересня 2016 р.); «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє» (м. Харків, 19 травня 2017 р.); «European Lipoprotein Club, 40th annual Scientific Metting» (Germany, Тutzing, 4-7 September 2017).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 2 статті у фахових наукових виданнях України (1 стаття одноосібно), 3 статті у фахових іноземних наукових виданнях, 1 деклараційний патент України на корисну модель, 15 тез доповідей у матеріалах та збірках вітчизняних та зарубіжних науково‑практичних конференцій, з’їздів, конгресів та форумів.

**Структура і обсяг дисертації**. Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 213 джерел, з яких 210 - латиницею, 3 - кирилицею. Робота проілюстрована 39 рисунками та містить 34 таблиці.

**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Активність тромбоцитарного гемостазу після перенесеного гострого коронарного синдрому при поєднанні ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2 типу**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі [36]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) в 2015 р. 31 % усіх випадків смерті в усьому світі обумовлені ССЗ, серед яких ІХС посідає перше місце серед усіх причин серцево-судинної смертності [37].

В Україні за останні десятиліття поширеність ССЗ зросла і за даними на 2015 рік складала 52,5 % усього населення, з них 36,9 % працездатного, при цьому значна питома вага припадала на ІХС. У 2015 році було зареєстровано 7804725 випадків ІХС та 42371 ІМ. За смертністю від ССЗ Україна продовжує посідати одне з перших місць у Європі. Частка ССЗ у структурі смертності в Україні у 2015 році склала 68,0 %, із них 68,9 % припадала на ІХС та 2,5 % ‑ на гострий ІМ [38].

ЦД 2 типу є потужним незалежним фактором ризику розвитку ІХС і атеротромботичних подій. За узагальненими даними ВООЗ за останні десятиріччя поширеність ЦД у країнах світу зросла у 1,5-2 рази і коливається у середньому від 1,5 до 3-4 % серед усього населення, а у розвинутих країнах світу - до 8‑10 %. При цьому майже 90 % припадає на хворих із ЦД 2 типу. В Україні щорічно кількість хворих на ЦД збільшується на 5–7%. Загальна кількість хворих на ЦД в Україні на 2015 рік становила 1223607 осіб [39].

Згідно з даними метааналізу Details of the Emerging Risk Factors Collaboration, у якому було проаналізовано 102 перспективних досліджень з вивчення кардіоваскулярних факторів ризику і увійшло 698782 осіб без ознак ІХС на початку дослідження, наявність ЦД 2 типу, незалежно від інших традиційних факторів ризику, у 2 рази підвищувала ризик виникнення ІХС, у 2,27 рази – ішемічного інсульту та у 1,73 рази - серцево-судинної смерті [40].

ЦД 2 типу відмічається у великої частки хворих на ГКС. У регістрі GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) з 37687 хворих на ГКС 25 % мали ЦД 2 типу, у регістрі SWEDEHEART (Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies) – з 45073 хворих на ГКС у 22,5 % в анамнезі був ЦД 2 типу, У регістрі PACIFIC (Prevention of AtherothrombotiC Incidents Following Ischemic Coronary attack) – з 3500 пацієнтів з ГКС 35 % мали ЦД 2 типу [41-43].

ЦД 2 типу є незалежним предиктором виникнення повторних ішемічних подій і смертності після перенесеного ГКС, як при короткостроковому, так і довгостроковому прогнозі. Дані регістру OAZIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) продемонстрували, що ЦД 2 типу збільшував ризик смерті на 57 % у хворих з нестабільною стенокардією або Q-негативним ІМ при дворічному спостереженні [44]. При аналізі даних 140903 пацієнтів з ГКС, з яких 27,4 % мали ЦД 2 типу, встановлено, що, ризик виникнення повторних серцево-судинних подій через рік після індексної події у пацієнтів з ЦД 2 типу був на 9,7 % вищий, ніж у пацієнтів без ЦД 2 типу, а через 3 роки ця різниця збільшилась і дорівнювала 10,2 % [1].

За результатами аналізу підгруп хворих з ЦД 2 типу 11 рандомізованих клінічних випробувань, які проводилися при ГКС дослідницькою групою TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) у 1997 - 2006 рр., смертність хворих на ЦД 2 типу з ГКС, як без елевації ST, так і з елевацією ST була значно вищою, ніж у хворих без ЦД 2 типу (на 30 день: 2,1 % проти 1,1 %, р < 0,001 та 8,5 % проти 5,4 %, р < 0,001, відповідно, а через 1 рік: 7.2 % проти 3,1 %, р < 0,001 та 13,2 % проти 8,1 %, р *<*0,001, відповідно). Крім того, хворі на ЦД 2 типу з ГКС без елевації ST мали такий же ризик смерті впродовж 1 року спостереження, як і хворі без ЦД 2 типу, які перенесли ГКС з елевацією ST (7,2 % проти 8,1 %, відповідно). ЦД 2 типу у пацієнтів з ГКС був незалежним фактором ризику виникнення смертності від усіх причин впродовж 1 року (з ГКС без елевації ST (відносний ризик (ВР) 1,65; 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,30-2,10]) та ГКС з елевацією ST (ВР 1,22; 95% ДІ [1,08-1,38])) [45].

Причиною високої серцево-судинної захворюваності і смертності хворих на ГКС з ЦД 2 типу є притаманний їм атеротромботичний стан, найважливішими чинниками розвитку якого є множинні порушення системи гемостазу: гіперреактивність тромбоцитів, підвищення коагуляції, фібринолізу [3].

Саме гіперреактивність тромбоцитів є основною причиною виникнення ГКС [46]. Тромбоцити – це найменші за розміром формені елементи крові, що являють собою без'ядерні фрагменти цитоплазми мегакаріоцитів. Середня тривалість життя тромбоцитів – 7-10 діб. На мембрані тромбоцитів локалізовано безліч рецепторів, у тому числі 5 типів глікопротеїнових рецепторів (GP I, GP II, GP III, GP IV, GP V), рецептори до колагену, тромбіну, АДФ, катехоламінів, серотоніну, тромбоксану А2 (ТхА2), фактору активації тромбоцитів, Fc‑фрагменту імуноглобулінів, компонентів комплементу, інсуліну, альфа‑адренорецептори, рецептори до ендотеліну, а також рецептороподібні протеїни, що зв'язують і утримують на поверхні тромбоцитів комплекси факторів згортання та інтегрінів, які беруть участь в клітинній адгезії. Крім цього, тромбоцити містять безліч характерних органел у вигляді цитоплазматичних гранул: альфа-гранули, щільні гранули та лізосоми, а також мітохондрії, вакуолі, пероксисоми, апарат Гольджі [47].

Особливе значення при активації тромбоцитів мають альфа-гранули. У альфа‑гранулах міститься багато адгезивних білків (фібриноген, фактор Віллебранда, тромбосподін), імуноглобуліни, альбумін, клітинних мітогенів (тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту β), факторів згортання (фактор V) і інгібіторів протеаз (α2-макроглобулин, α2‑антиплазмін), а також важливі рецептори (глікопротеїн IIb/IIIa та P‑селектін) [48]. Вміст альфа‑гранул вивільняється при активації тромбоцитів на ділянках пошкодження судинної стінки та ініціює їх агрегацію. Щільні гранули включають у собі багато АДФ і серотоніну – речовин, що сприяють агрегації тромбоцитів, а також основний кофактор коагуляції – іонізований кальцій (Са2+). Лізосомальні гранули містять гідролітичні ферменти, а пероксисоми - каталазу.

Наявність такої складної організації, дозволяє розглядати тромбоцити як джерело активного синтезу гуморальних факторів, що стимулюють одночасно процеси тромбоутворення і запалення [49]. Доведено, що тромбоцити являють собою інтегральну частину фізіологічної відповіді на пошкодження судинної стінки, можуть модулювати статус різних ланок системи коагуляції, ендотелію і сполучної тканини (система фактору росту). Тромбоцити є тригерами запальної відповіді у місці пошкодження (за рахунок експресії Р-селектину, СD40, звільнення серотоніну і гістаміну, ТхА2 та інших молекул) та мішенню системних і локальних регуляторів [50, 51].

Тромбоцити хворих на ЦД 2 типу характеризуються порушенням регуляції декількох сигнальних шляхів, що ведуть до підвищеної адгезії, активації та агрегації вже на ранніх стадіях захворювання, ще до розвитку серцево-судинних захворювань [3, 52]. Вони продукують більше активних форм кисню, Са2+ та характеризуються зниженою антиоксидантною здатністю. Крім того, ЦД змінює біодоступність оксиду азоту (NO) у тромбоцитах [53]. Доведено, що експресія маркерів активації тромбоцитів (CD31, CD49b, CD62P, CD63) та поверхневих рецепторів тромбоцитів (глікопротеїну GP Ib і GP IIb / IIIa) у хворих з ЦД 2 типу вища, ніж без ЦД [54, 55].

Ймовірними чинниками гіперреактивності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу є гіперглікемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, ожиріння, дисліпідемія та клітинні порушення тромбоцитів [6, 7] (рис.1.1.1).

Вважається, що гіперглікемія сприяє підвищенню агрегації тромбоцитів за рахунок декількох механізмів:

* шляхом індукції експресії Р-селектину [56],
* шляхом активації протеїнкінази C, яка є медіатором активації тромбоцитів [57],
* шляхом зменшення плинності мембран тромбоцитів і підвищення чутливості рецепторів до агоністів [58].

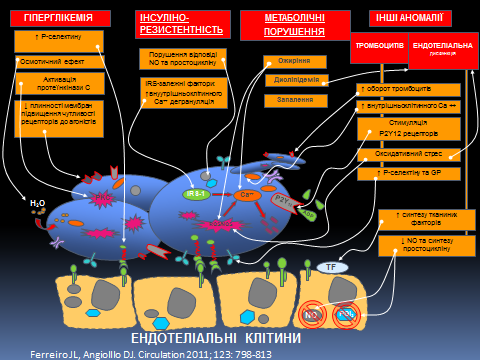


Рис. 1.1.1 Механізми гіперреактивності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу

Але клінічні дані, стосовно зв’язків гіперглікемії з гіперреактивністю тромбоцитів, суперечливі. Так, у регістрі NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) було продемонстровано, що тільки у хворих на ЦД 2 типу були виявлені значущі кореляції між СОТ (одним із показників реактивності тромбоцитів) і ступенем глікемічного контролю [59]. У дослідженні Pradeep V. та співавт. було встановлено, що СОТ у пацієнтів з ЦД 2 типу та рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) > 6,5 % був значно вищий, ніж у пацієнтів з рівнем HbA1c < 6,5 % [60]. За даними [Ozder A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ozder%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25232423). та співавт. СОТ підвищувався у хворих на ЦД 2 типу з рівнем HbA1c > 7,5 %, порівняно з пацієнтами з рівнями HbA1c ≤ 7,5 % (p=0,001). При покращенні глікемічного контролю спостерігалось зменшення СОТ. Дослідники зробили висновок, що контроль глікемії у хворих з ЦД 2 типу зменшує активність тромбоцитів і може запобігти або знизити ризик виникнення серцево‑судинних ускладнень [61]. Результати досліджень, які були присвячені хворим на ЦД 2 типу після ЧКВ, також свідчать, що поліпшення глікемічного контролю призводило до зменшення реактивності тромбоцитів [62, 63].

В супереч цьому, існують дані, що навіть при досягненні цільових значень рівня HbA1c у хворих на ЦД 2 типу реактивність тромбоцитів залишається підвищеною [8]. Тому, існує думка, що при ЦД 2 типу гіперглікемія хоча і є одним із факторів, який впливає на активність тромбоцитарного гемостазу, але корекція глікемії не призводить до значного зниження гіперреактивності тромбоцитів [64].

Патогенетичною основою розвитку ЦД 2 типу є зниження чутливості тканин до інсуліну, яка супроводжується гіперінсулінемією. Інсулінорезистентність сприяє зниженню чутливості тромбоцитів до NO і простацикліну, і тим самим підвищує реакційну здатність тромбоцитів [65, 66].

Активність тромбоцитів напряму регулюється інсуліном, за допомогою інсулінових рецепторів (ІР), які знаходяться на мембранах тромбоцитів [67]. Інсулін зв'язується з ІР тромбоцитів і призводить до активації ІР субстрату-1 (ІРС‑1). В результаті цього блокуються зв’язки тромбоцитів з тромбіном, АДФ, АК, колагеном, фактором активації тромбоцитів та підвищується внутрішньотромбоцитарна концентрації Са2+. А це в свою чергу при гіперінсулінемії веде до посилення дегрануляції тромбоцитів [68, 69] і підвищує їх реактивність та знижує чутливість тромбоцитів до інгібіторів P2Y12 ‑ рецепторів, що обумовлює погану відповідь на прийом антитромбоцитарних препаратів [70].

Результати досліджень, присвячених впливу інсулінорезистентності на активність тромбоцитарного гемостазу, суперечливі і ґрунтуються на даних, які були отримані при вивченні пацієнтів зі стабільною ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу. Так, Yassine H. і співавт. вперше продемонстрували взаємозв'язок між інсулінорезистентністю і високою реактивністю тромбоцитів у хворих на ІХС з ЦД 2 типу [71]. Однак, у дослідженні Kapłon‑Cieślicka A. і співавт. у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу не було встановлено зв'язку між рівнем інсуліну, індексом НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) і показниками тромбоцитарного гемостазу [72].

Оксидативний стрес, який спостерігається, як при ЦД 2 типу, так і при ГКС, може безпосередньо впливати на реактивність тромбоцитів, шляхом зростання внутрішньотромбоцитарного вивільнення Са2+ при активації тромбоцитів, що підвищує агрегацію тромбоцитів [73]. Також, реактивні форми кисню в умовах гіперглікемії посилюють взаємодію глюкози з білками і прискорюють швидкість накопичення кінцевих продуктів гліколізу, які негативно впливають на ендотелій, викликаючи ендотеліальну дисфункцію та запалення [74].

Ендотеліальна дисфункція є ще однією характерною рисою ЦД 2 типу та ГКС, яка характеризується зменшенням продукції NO та простацикліну та підвищенням синтезу тканинного фактору ендотелієм і тим самим посилює реактивність тромбоцитів [75, 76].

Запалення модулює рівні білків, що беруть участь в активації тромбоцитів [77]. У хворих на ЦД 2 типу виявляються більш високі концентрації запальних цитокінів, факторів активації тромбоцитів і маркерів коагуляції (CD40, Р‑селектину, інтерлейкіну-6 та тканинного фактору), ніж у здорових осіб [78].  Крім того, при ЦД 2 типу посилюється експресія рецептора FcgammaIIA тромбоцитів, який модулює запалення і веде до активації тромбоцитів [79]. У хворих на ЦД 2 типу оксидативний стрес і запалення прискорюють мегакаріопоез, у результаті чого збільшується кількість юних тромбоцитів, які є більш агрегабільними [80].

Дисліпідемія, а саме підвищення рівнів ЗХС і ХС ЛПНЩ та гіпертригліцеридемія та низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), які притаманні хворим з ЦД 2 типу, ведуть до посилення активації тромбоцитів, внаслідок порушення продукції NO та підвищення внутрішньотромбоцитарної концентрації Са2+, що додатково сприяє гіперреактивності тромбоцитів і тим самим збільшує у цієї групи хворих атеротромботичний ризик [81-83] .

Ожиріння часто асоціюється з інсулінорезистентністю. Проте, існують і інші чинники, які сприяють дисфункції тромбоцитів при ожирінні: прискорений мегакаріопоез [84], висока концентрація лептину у крові [85], збільшення цитозольної концентрації Са2+ [86] та оксидативний стрес [87]. Всі ці порушення призводять до підвищення адгезії тромбоцитів та їх активації [88, 89].

Таким чином, хворим на ЦД 2 типу притаманний атеротромботичний стан, який обумовлений численними порушеннями тромбоцитарного гемостазу, у основі яких лежать зміни морфофункціональних властивостей тромбоцитів. Гіперреактивність тромбоцитів при ЦД 2 типу виникає внаслідок гіперглікемії, інсулінорезистентності, ожиріння, дисліпідемії, які ведуть до прискореного обороту тромбоцитів, гиперпродукції проагрегантів (тромбоксану, тромбіну), підвищення експресії глікопротеїну Ib, зниження чутливості тромбоцитів до інгібіторів P2Y12‑рецепторів, посилення імунозапальної активності, оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції (зниження синтезу NO, простацикліну).

Пускову роль у атеротромбозі при ГКС найчастіше відіграє порушення цілісності судинної стінки або в результаті травми, або внаслідок пошкодження капсули атеросклеротичної бляшки (ерозія, тріщина, розрив). У результаті чого, тромбоцити вступають у контакт з субендотеліальними адгезивними лігандами, такими як колаген, фібронектин, ламінін, вітронектин і тромбоспондін. Ці субстанції мають високу афінність до специфічних тромбоцитарних глікопротеїнових рецепторів (Ib і Ia/IIa) і тому призводять до активації тромбоцитів та їх адгезії до місця пошкодження. У результаті адгезії тромбоцити втрачають свою дисковидну форму і утворюють велику кількість коротких нитковидних псевдоподій. Це веде до значного збільшення площі поверхні мембрани тромбоцитів, що є необхідним для каталізу гуморальних реакцій системи згортання крові і, у подальшому, стабілізації тромбоцитарних агрегатів [90, 91]. Після адгезії тромбоцитів, через мембрани тромбоцитів виділяються біологічно активні речовини, такі як ТхА2, АДФ, серотонін, адреналін і тромбін, які з'єднуючись з відповідними тромбоцитарними рецепторами, викликають каскад внутрішньоклітинних реакцій, що ведуть до подальшої активації тромбоцитів і процесу їх агрегації [68]. В результаті взаємодії тромбоцитарних і плазмових факторів утворюється тромбін, який навіть у невеликих дозах підсилює процес агрегації [87], а також викликає конформаційні зміни гликопротеїнів (GP) IIb та IIIa на поверхні мембран тромбоцитів. В результаті чого формується функціональний гетеродімерний глікопротеїновий IIb/IIIa комплекс, що має спорідненість до фібриногену. Приєднання фібриногену до GP IIb/IIIa рецепторів завершує фінальний етап агрегації тромбоцитів [84].

У пацієнтів з ЦД 2 типу атеросклеротичні бляшки більш некротизовані та мають більше тонкопінних фіброатероматозів, ніж у хворих без ЦД, а це призводить до високої вразливості атеросклеротичної бляшки та швидкого прогресування атеротромбозу та клінічної нестабільності [181]. Більше того, у недавньому аналізі даних, що включав 18 проспективних досліджень, ЦД 2 типу був фактором ризику повторної реваскуляризації у хворих після ГКС та ЧКВ [92].

Отже, пацієнти з ГКС мають більшу, ніж хворі на стабільну ІХС, реактивність тромбоцитів, яка зберігається після початкової стабілізації [93]. Це, ймовірно, є наслідком складних гемостатичих змін, що відбуваються в період гострої фази коронарних подій, які ведуть до підвищення СОТ і збільшення генерації тромбоксану та тромбіну [94]. А наявність ЦД 2 типу у хворих на ГКС є обтяжливим фактором ризику, який посилює гіперреактивність тромбоцитів і тим самим підвищує ризик виникнення повторних серцево-судинних подій та погіршує прогноз у цієї групи хворих. У дослідженні GEPRESS (Gene Polymorphism, Platelet Reactivity, and the Syntax Score), у якому прийняло участь 1042 хворих з ІМ без елевації сегменту ST, з приводу чого їм було виконано ЧКВ, серед них 283 хворих (27 %) мали ЦД 2 типу, було продемонстровано, що через 1 місяць після ІМ серед групи пацієнтів з ЦД 2 типу частка хворих з високою реактивністю тромбоцитів була вищою, ніж у групі хворих без ЦД, однак різниця не досягала статистичної значущості (р=0,256). Проте, у хворих з ЦД 2 типу та високою реактивністю тромбоцитів ризик виникнення повторних серцево‑судинних подій був значно вищим, ніж у хворих без ЦД (р=0,02) [17].

Таким чином, зважаючи на механізми тромбоутворення та їх роль у розвитку ГКС, оцінка морфологічних показників та функціональної активності тромбоцитів може дозволити ідентифікувати групу хворих з підвищеним атеротромботичним ризиком, до яких відносяться і хворі з ГКС у поєднанні з ЦД 2 типу [95, 96].

Морфологічні властивості тромбоцитів оцінюються за допомогою тромбоцитограми з визначенням СОТ, ВШРТО та тромбокріту [97, 98], електронної та люмінесцентної мікроскопії, проточної цитометрії [99].

Серед морфологічних властивостей тромбоцитів особливу значущість має СОТ, який є маркером розміру тромбоцитів і вважається одним із показників функції та реакційної здатності тромбоцитів [100]. Наявність тромбоцитів більшого розміру говорить про збільшення утворення юних тромбоцитів [101]. Юні великі тромбоцити містять більше альфа- та щільних гранул. Вони виробляють більше серотоніну, Р-селектину, бета‑тромбоглобуліну, АДФ, а також містять більше внутрішньоклітинного TхA2 та ТхВ2 і рецепторів адгезії (глікопротеїну Ib і глікопротеїну IIb-IIIa), ніж тромбоцити меншого розміру, що робить їх більш реактивними і призводить до протромботичного стану [102-104].

У ряді дослідженнь було встановлено, що підвищений СОТ є раннім незалежним предиктором виникнення ІМ, а його визначення у хворих з ГКС може покращити специфічність та чутливість оцінки рівня тропоніну I [105, 106]. Пацієнти з ГКС мають більший СОТ, ніж хворі на стабільну ІХС [107, 108]. При цьому, у пацієнтів з ІМ з елевацією сегменту ST СОТ вищий, порівняно з хворими на ІМ без елевації сегменту ST та нестабільною стенокардією [109].

Зростання СОТ пов'язаний з більш високою частотою рестенозу після коронарної ангіопластики і серйозних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГКС [102, 110-112]. Також є дані, що зростанняСОТ у хворих з гострим ІМ було пов'язано з більш високим рівнем смертності у стаціонарі[113]. [Niu X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Niu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24848783). та співавт. було доведено, що підвищений СОТ був незалежним предиктором 6-місячної смертності або виникнення ІМ у хворих з ГКС, а додавання СОТ до шкали розрахунку серцево-судинного ризику GRAСE підвищує її прогностичну оцінку [114]. Іншою групою дослідників встановлено, що співвідношення СОТ до кількості тромбоцитів є незалежним предиктором 4‑річної смертності після ІМ без елевації сегменту ST [115].

Підвищення СОТ спостерігається і при ЦД 2 типу. Mathumithra T. та співавт. довели, що у хворих на ГКС з ЦД 2 типу, СОТ був значно вищим, ніж у групі хворих без ЦД та у контрольній групі [109]. Схожі результати були отримані і у хворих на стабільну ІХС: при ЦД 2 типу спостерігалось зростання СОТ, ВШРТО у порівнянні з пацієнтами без ЦД, що пояснюється прискореним оборотом та осмотичним набряком тромбоцитів за рахунок підвищеного рівня глюкози у сироватці крові у цієї групи хворих [116, 117]. Є дані, що у пацієнтів з ЦД 2 типу підвищення СОТ, наряду з іншими факторами, такими, як поганий глікемічний контроль, тривалість діабету, мікроальбумінурія, збільшення числа діабетичних ускладнень асоціювалися з високим ризиком розвитку атеротромботичних ускладнень [118-120]. Однак, є дослідження, у яких у хворих на ЦД 2 типу не було виявлено взаємозв’язків між СОТ і ризиком виникнення кардіоваскулярних подій [121, 122]. Так, у дослідженні De Luca G. та співавт. встановлено, що СОТ та ВШРТО у хворих на ІХС, як з ЦД 2 типу, так і без ЦД, не асоціювався з ризиком розвитку серцево-судинних подій [122].

Функціональна активність тромбоцитів оцінюється за допомогою:

* підрахунку кількості тромбоцитів та ретикулоцитів,
* оцінки часу кровотечі за Дюком,
* біохімічної оцінки продукції ТхА2 (визначення метаболітів ТхА2, бета‑тромбоглобуліну, PF4, P-селектину) радіоактивним та імуноферментним методами,
* агрегаційної активності тромбоцитів з використанням різних індукторів агрегації тромбоцитів (АДФ, АК, тромбіну, колагену) за допомогою світлової агрегатометрії (Light transmission aggregometry (LTA), імпедансної агрегації тромбоцитів, люмінісцентної агрегаметрометрії, різних аналізаторів тромбоцитів (Multiplate (Multiple Platelet Function Analyser), VerifyNow P2Y12, VerifyNow Aspirin, Platelet Function Analyzer (PFA-100, PFA-200), ROTEM platelet), проточної цитометрії (Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP)),
* тесту глобального тромбозу (GTT),
* оцінки швидкості утворення тромбоцитарного згустку (TEG/platelet mapping system) [123].

Найбільш використовуваними тестами функціональної активності тромбоцитів є визначення біохімічної оцінки продукції ТхА2 та агрегаційної здатності тромбоцитів [123].

Одним із методів оцінки синтезу ТхА2 тромбоцитами є вимірювання ТхВ2 у цільній крові. ТхА2 є нестабільною молекулою: його час напівжиття у організмі близько 30 с. ТхB2 є неактивним продуктом метаболізму ТхA2, який синтезується тромбоцитами після їх активації і бере участь у процесі тромбоутворення, активуючи тромбоцити і беручи участь у їх агрегації. Будучи стабільним метаболітом ТхA2, ТхB2 використовується для вимірювання продукції свого попередника як маркер активності тромбоцитів, зокрема, для оцінки ефективності антитромботичної дії АСК. Проте, цей метод використовується рідко, тому що потребує спеціального обладнання [124]. Вимірювання TxB2 у плазмі крові на практиці не використовується, тому що, як показали випробування, його концентрація може бути завищеною через ex vivo активацію тромбоцитів під час забору та обробки зразків крові та не відображає реальної продукції ТхА2 тромбоцитами [125]. 11‑дТхВ2 є найбільш стабільним метаболітом ТхА2, що безпосередньо відображає його синтез тромбоцитами, а визначення 11‑дТхВ2 у сечі може бути використаний для оцінки активності тромбоцитів і ЦОГ‑1‑специфічної антитромбоцитарної ефективності АСК [126]. Однак, цей лабораторний метод оцінки деякі дослідники вважають неспецифічним, тому що 30% 11‑дТхВ2 є фракцією позатромбоцитарного шляху продукції ТхА2, і його концентрація може підвищуватися у залежності від ступеню запалення [12]. Разом з тим, високі концентрації 11‑дТхВ2 у сечі мають прогностичне значення у перебігу ІХС [127, 128]. У дослідженні RIGOR (The Reductions in Graft Occlusion Rates) було встановлено, що у хворих після аорто‑коронарного шунтування, підвищення рівня 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 450 пг / мг креатиніну асоціювалося з 2,6‑кратним збільшенням ризику виникнення тромбозу шунтів [128].

Для визначення агрегаційної активності тромбоцитів використовуються світлова агрегатометрія (LTA), проточна цитометрія (VASP), аналізатори функції тромбоцитів (Multiplate, VerifyNow, PFA) з різними індукторами агрегації тромбоцитів (АДФ, АК, тромбіну, колагену)

На сьогодні, широко використовують три тести оцінки функції тромбоцитів: світлову агрегатометрію, яка залишається «золотим» стандартом, аналізатор тромбоцитів VerifyNow, проточну цитометрію (VASP). Ці три тести оцінки мають різну специфічність, ступінь інгібування P2Y12-рецепторів, але їх результати корелюють один з одним [129]. Найбільше специфічними індукторами агрегації тромбоцитів, які застосовують для оцінки реактивності тромбоцитів при прийомі АСК вважається АК, а при прийомі клопідогрелю – АДФ [13].

Згідно з консенсусом 2014 року та оновленими рекомендаціями Американської асоціації кардіологів (American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/ Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and European Society of Cardiology), дослідження функції тромбоцитів при виборі інгібіторів Р2Y12- рецепторів тромбоцитів доцільно проводити серед пацієнтів високого серцево-судинного ризику, уперш за все у пацієнтів з ГКС, яким було виконане ЧКВ. Крім того, ця стратегія може розглядатися у пацієнтів, які знаходяться на ПАТТ і мають систолічну дисфункцію лівого шлуночка, ЦД 2 типу та високий індекс маси тіла [130, 131]. Є дані, що оцінка агрегаційної активності тромбоцитів може допомогти в прогнозуванні виникнення повторних кардіоваскулярних подій при прийомі ПАТТ [132]. У ряді досліджень підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, як у відповідь на АДФ, так і на АК у хворих з ГКС асоціювалось з високим ризиком виникнення повторних серцево-судинних подій [133-136]. Однак, у хворих на ЦД 2 типу з ГКС, прогностичне значення функціональної активності тромбоцитів залишається невивченим питанням і потребує подальших досліджень.

Таким чином, не дивлячись на численні дослідження особливостей та механізмів порушень у системі гемостазу у хворих з ГКС, фактори, що призводять до гіперреактивності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, з’ясовані недостатньо, а зв'язок морфофункціональних властивостей тромбоцитів з ризиком виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу залишається невизначеним. Це диктує необхідність подальшого вивчення чинників, які впливають на реактивність тромбоцитів та сприяють зниженню антиагрегаційних ефектів ПАТТ у хворих з ЦД 2 типу після ГКС для визначення нових ефективних стратегій лікування та прогнозування атеротромботичних подій у цієї групи хворих.

**1.2 Залишкова реактивність тромбоцитів при прийомі подвійної антитромбоцитарной терапії у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому**

Однією з ключових позицій у лікуванні хворих на ГКС є ПАТТ, яка включає дві групи антиагрегантів: інгібітор циклооксігенази-1 (ЦОГ-1) (АСК), інгібітори P2Y12-рецепторів (тикагрелор, прасугрел, клопідогрель) (рівень доказовості IA) [137, 138]. Застосування ПАТТ у лікуванні хворих на ГКС призводить до зниження смертності та виникнення повторних серцево‑судинних подій, як з ЦД 2 типу, так і без ЦД [2, 4, 5, 139-142].

АСК селективно та незворотньо ацетилює циклооксигеназу-1 (ЦОГ‑1), тим самим призводить до пригнічення біосинтезу ТхА2 на 95 % протягом усього життєвого циклу тромбоцитів і зменшує агрегацію тромбоцитів [143]. Ефективність та безпечність АСК при ГКС вперше були продемонстровані у дослідженні ISIS-2 (Second Snternational Study of Snfarct Survival): у хворих з гострим ІМ використання АСК у дозі 162,5 мг на добу призводило до зниження ризику серцево-судинної смерті на 23 %, що було співставно з ефектом тромболітичної терапії стрептокіназою, яка знижувала серцево‑судинну смертність на 25 %. У цьому дослідженні терапія АСК знижувала ризик нефатального ІМ на 49 % і нефатального інсульту на 46 % та не призводила до значущого підвищення частоти виникнення внутрішньочерепних кровотеч, а великі кровотечі у групі АСК зустрічалися з такою же частотою, що і у групі плацебо [144]. Результати іншого плацебо‑контрольованого дослідження показали, що прийом АСК у дозі 75 мг/добу у чоловіків з нестабільною стенокардією або ІМ без Q призводив до зниження частоти настання комбінованої кінцевої точки, що включала ІМ і смерть, на 57 і 69 %, відповідно [145]. На цей час, АСК залишається невід’ємним компонентом ПАТТ при лікуванні ГКС.

Клопідогрель, прасугрель та тікагрелор зв'язуються з P2Y12‑рецепторами тромбоцитів, що викликає пригнічення АДФ‑індукованої агрегації тромбоцитів. Клопідогрель та прасугрель є непрямими та незворотними антагоністами P2Y12‑рецепторів тромбоцитів і потребують перетворення у печінці, щоб стати активним метаболітом, а тікагрелор є прямим інгібітором P2Y12‑рецепторів тромбоцитів [146].

Вперше ефективність клпідогрелю у складі ПАТТ при ГКС була продемонстрована у дослідженні CURE (The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), у якому прийняло участь 12562 хворих на ГКС без елевації сегмента ST, у тому числі 2840 хворих на ЦД 2 типу. Впродовж 12 місяців спостереження частота виникнення первинної кінцевої точки (ІМ, інсульту та серцево-судинної смертності) у хворих, які приймали клопідогрель та АСК, була меншою, ніж у хворих, які приймали АСК та плацебо (9,3 % проти 11,4 %, відповідно, ВР 0,80; 95 % ДІ [0,72-0,90]; р < 0,001). При субаналізі даних групи хворих з ЦД 2 типу встановлено, що прийом ПАТТ (клопідогрель + АСК) знижував ризик виникнення серцево‑судинної смертності, ІМ, інсульту незначуще у цієї групи хворих, порівняно з монотерапією АСК (14,2 % проти 16,7 %, відповідно, р > 0,05). У хворих з ЦД 2 типу частота виникнення первинної кінцевої точки була майже у 2 рази більшою, ніж у хворих без ЦД (14,2 % проти 7,9 %, відповідно, р < 0,001) [139]. У дослідженні CREDO (The Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) прийом клопідогрелю у комбінації з АСК у хворих після ЧКВ (n = 2116) впродовж 12 місяців асоціювався із зниженням відносного ризику смертності, ІМ або інсульту на 26,9 % (р=0,02). У групі хворих на ЦД 2 типу (n = 560) ризик виникнення повторних серцево‑судинних подій при прийомі ПАТТ знизився тільки на 11,2 % (р>0,05) [140].

Основні аргументи на користь прасугрелю у лікуванні хворих на ГКС з’явилися у результаті дослідження TRITON-TIMI 38 (The Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel). У ньому порівнювалися ефекти клопідогрелю і прасугрелю у 13608 пацієнтів з ГКС після ЧКВ, з них 3146 хворих мали ЦД [141]. Впродовж 15 місяців спостереження частота виникнення первинної кінцевої точки (серцево‑судинна смерть, ІМ, інсульт) була достовірно нижчою при прийомі прасугрелю порівняно з клопідогрелем, як у хворих з ЦД (12,2 % проти 17 %, p < 0,001), так і у хворих без ЦД (9,9 % проти 12,1 %, p < 0,001). Проте, незважаючи на прийом ПАТТ, у пацієнтів з ЦД смертність, частота розвитку нового ІМ, тромбозу стента залишались значно вищими, ніж у хворих без ЦД (13 % проти 6,9 %; 10,7 % проти 7,5 %; 2,8 % проти 1,4 %, відповідно) [142]. У дослідженні TRILOGY ACS (The Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes trial), у якому прийняло участь 9326 хворих на ГКС без елевації ST, з них 3539 хворих з ЦД, впродовж 30 місяців спостереження не було виявлено переваг прасугрелю над клопідогрелем у частоті розвитку первинної кінцевої точки, як у групі хворих з ЦД, які не отримували інсулін, так і у групі хворих молодших за 75 років без ЦД (13,9 % проти 16,0 %, р=0,21). За даними субаналізу було встановлено, що у пацієнтів з ЦД частота виникнення первинної кінцевої точки була значно вищою, ніж у хворих без ЦД (24,8 % проти 16,3 %, р<0,001) [2, 4].

Використання тікагрелору замість клопідогрелю у складі ПАТТ у хворих з ГКС (n = 18624) у дослідженні PLATO (The Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial) продемонструвало зниження виникнення первинної комбінованої точки на 16 % (відносний ризик 0,85; 95 % ДІ [0,78-0,92], p=0,0002) у пацієнтів без ЦД. У підгрупі пацієнтів з ЦД (n=4662) цей ефект не досягав номінальної статистичної значущості (ВР 0,89; 95% ДІ [0,77-1,02], p=0,10) [5].

Таким чином, у хворих на ГКС з ЦД 2 типу, що незважаючи на прийом ПАТТ та застосування нових більш потужних антитромбоцитарних препаратів, таких як прасугрель і тікагрелор, які довели свою перевагу над клопідогрелем у хворих з ГКС без ЦД, ризик виникнення повторних серцево‑судинних подій та смертності продовжує залишатися вищим, ніж у хворих без ЦД.

У якості йомовірних причин недостатньої клінічної ефективності антиагрегантів розглядається багато факторів, які призводять до гіперактивації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу, серед яких у першу чергу є гіперглікемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, ожиріння, дисліпідемія та безпосередньо клітинні порушення тромбоцитів [41, 42]. Проте, результати клінічних досліджень, щодо ролі кожного з цих чинників у активації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу після ГКС, суперечливі і потребують подальшого уточнення [43, 44]. З іншого боку, ці ж чинники розглядаються як безпосередні причини недостатньої антиагрегаційної дії АСК та інгібіторів P2Y12‑рецепторів (у першу чергу клопідогрелю) [1, 42, 45].

На думку експертів, антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів рекомендується оцінювати за залишковою реактивністю тромбоцитів (ЗРТ) з використанням тестів агрегатометрії [12, 13]. Встановлення порогової величини ЗРТ за допомогою проведення ROC (Receiver operating characteristic curve) – аналізу взаємозв’язків серцево‑судинних подій, які виникли у хворих при прийомі антиагрегантів, та показниками ЗРТ дозволяє оцінити ризик виникнення тромботичних ускладнень. Наявність високої ЗРТ у відповідь на прийом антиагрегантів може підвищити прогнозування серцево-судинного ризику та полегшити персоналізацію антитромбоцитарної терапії [13, 147].

Висока ЗРТ у відповідь на прийом антитромбоцитарних препаратів вказує або на низьку чутливість до антиагрегантів, або на високу вихідну реактивність тромбоцитів [140, 141]. Проте, «чутливість» оцінюється за результатами функціональної активності тромбоцитів хворих до та після прийому антитромбоцитарних препаратів, що нездійсненно та недоцільно при ГКС, так само, як і вимір базової реактивності тромбоцитів [140].

У ряді досліджень було показано, що у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу при прийомі АСК спостерігаються більш високі показники ЗРТ-АК і рівні 11‑дТхВ2 у сечі у порівнянні з пацієнтами без ЦД, а також виявлено взаємозв'язок даних порушень з клінічною ефективністю АСК [148-150]. Але це уявлення базується на дослідженнях, проведених серед хворих на стабільну ІХС, при чому чутливість до АСК у цих дослідженнях оцінювалась при застосуванні монотерапії АСК, а не ПАТТ.

У пацієнтів з ГКС, порівняно з пацієнтами на стабільну ІХС, при прийомі ПАТТ відзначається більша ЗРТ-АК та ЗРТ-АДФ та більші рівні 11‑дТхВ2 у сечі. [93, 151]. Проте, дані щодо ролі ЦД 2 типу у підвищенні ЗРТ при ГКС неоднозначні. Так, у дослідженні OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus study) дві третини хворих на ЦД 2 типу після ЧКВ, які знаходилися на ПАТТ (АСК 75-100 мг на добу і клопідогрель 75 мг на добу), мали ЗРТ-АДФ > 50 % [152]. Але, є поодинокі дослідження, що вказують на відсутність впливу ЦД 2 типу на ЗРТ у відповідь на прийом АСК та клопідогрелю при ГКС [153]. У роботі Samoš M. та співавт. не було виявлено достовірної різниці у показниках АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та поширеності високої ЗРТ‑АДФ при прийомі ПАТТ між групами хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST у залежності від наявності ЦД 2 типу [16].

Поширеність високої ЗРТ на прийом АСК за різними даними становить від 5,5 % до 60 % [154], а на клопідогрель - від 5,0 % до 40 % [155, 156].

У хворих з ЦД 2 типу висока ЗРТ при прийомі АСК та, особливо, клопідогрелю зустрічається значно частіше, ніж серед хворих без ЦД, і є важливим чинником резидуального ризику повторних ішемічних подій на фоні прийому ПАТТ [10, 11]. Вважається, що у хворих з ЦД 2 типу при прийомі клопідогрелю рівень активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові значно нижчий, ніж у пацієнтів без ЦД [157]. Деякі дослідження демонструють, що у перші 24 години ГКС 38-44 % хворих з ЦД 2 типу, у залежності від методу оцінки, мали високу ЗРТ-К, у порівнянні з 8-17 % пацієнтів без ЦД. Через 7 днів після ГКС і прийому ПАТТ поширеність високої ЗРТ-К складала 24-53 %, а рівні циркулюючого активного метаболіту клопідогрелю у хворих з ЦД 2 типу були нижчими, ніж у хворих без ЦД [158]. З іншого боку, пілотне дослідження in vitro засвідчило, що тромбоцити хворих з ЦД 2 типу характеризуються підвищеною регуляцією сигнальних шляхів P2Y12‑рецепторів, що в свою чергу, може знижувати антитромбоцитарні ефекти клопідогрелю [159].

У дослідженні ADRIE (The Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events), у якому прийняло участь 437 хворих після ГКС та ЧКВ, які знаходилися на ПАТТ (АСК та клопідогрель), вперше була проведена оцінка функції тромбоцитів у хворих не тільки при монотерапії АСК, а і при ПАТТ. Реактивність тромбоцитів у відповідь на прийом АСК оцінювали за допомогою вимірювання ТхВ2 у сироватці крові, а на прийом клопідогрелю ‑ шляхом розрахунку індексу реактивності тромбоцитів шляхом проточної цитометрії (VASP). У 67 хворих (15,33 %) була встановлена висока ЗРТ на прийом як АСК, так і клопідогрлю, з них 22 пацієнта (34,3 %) були з ЦД 2 типу, у 203 хворих (46,45 %) - висока ЗРТ на один з антитромбоцитарних препаратів, з них 42 пацієнта (20,7 %) мали ЦД 2 типу в анамнезі. Було встановлено, що ЦД 2 типу був пов'язаний з високою ЗРТ у відповідь на прийом ПАТТ та підвищенням рівню TxB2 [160]. Angiolillo D. та співавт. встановлено, що у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, які знаходилися на ПАТТ (АСК та клопідогрель) з приводу проведеного планового ЧКВ, частота хворих з високою ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю була вищою, ніж в групі хворих без ЦД (38 % проти 8 %, відповідно) [134]. За даними De Servi S. з співавт. відсоток хворих з високою ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю серед хворих на ЦД 2 типу із ГКС без елевації сегмента ST через 1 місяць після ЧКВ досягав 50 %, що було значуще більше, ніж серед хворих без діабету [17].

За результатами дослідження GRAVITAS (Gauging Responsiveness with A VerifyNow assay-Impact on Thrombosis And Safety), висока ЗРТ-АК була незалежним предиктором тромботичних ускладнень у хворих після ЧКВ [133]. Дані регістру ISAR-ASPI (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen‑ASpirin and Platelet Inhibition), до якого увійшло 7090 хворих на стабільну стенокардію, нестабільну стенокардію, ІМ з елевацією сегменту ST та без елевації сегменту ST, яким було виконано ЧКВ і знаходилися на ПАТТ (АСК та клопідогрель), продемонстрували: по-перше, що у хворих з високою ЗРТ-АК ризик смерті та тромбозу стента протягом 1 року після ЧКВ був значно вищим, ніж у пацієнтів без високої ЗРТ-АК; по-друге, що висока ЗРТ‑АК є незалежним предиктором виникнення серцево-судинних подій у цієї групи хворих; і по-третє, що у пацієнтів після проведення ЧКВ визначення ЗРТ-АК може бути використано для подальшої стратифікації ризику виникнення смерті або тромбозу стента [134].

Що стосується високої ЗРТ-АДФ, то результати дослідження ADAPT‑DES (Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy With Drug Eluting Stents), де було досліджено 8665 хворих після ЧКВ, показали, що висока ЗРТ‑АДФ була пов’язана з ризиком виникнення тромбозу стента (ВР 2,49; 95 % ДІ [1,43-4,31], p=0,001), ІМ (ВР 1,42; 95 % ДІ [1,09-1,86], p=0,01), однак зв’язків високої ЗРТ-АДФ та смертністю не встановлено (ВР 1,20; 95 % ДІ [0,85-1,70], p=0,30). З іншого боку, висока ЗРТ-АК не асоціювалась з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій (p>0,05), але був встановлений зворотний зв'язок високої ЗРТ-АК з ризиком виникнення кровотеч (ВР 0,65; 95 % ДІ [0,43-0,99], p=0,04) [161]. Згідно з даними найбільш великого метааналізу, який об’єднав результати спостереження за майже 15000 хворими після ЧКВ, висока ЗРТ‑АДФ при прийомі клопідогрелю асоціювалась з підвищенням ризику виникнення тромбозу стента у 3,27 раз [135]. Також, за даними регістру RECLOSE 2‑ACS (REsponsiveness to CLOpidogrel and StEnt Thrombosis), у хворих на ГКС та високою ЗРТ-АДФ при прийомі ПАТТ впродовж 2 років спостереження ризик виникнення первинної кінцевої точки (серцево‑судинної смерті, ІМ, невідкладної реваскуляризації міокарду, інсульту) був вищий на 5,9 % (95 % ДІ [1,6 -11,1], p=0,003), ніж у пацієнтів з нормальною реактивністю тромбоцитів. Висока ЗРТ-АДФ асоціювалась з більше старшим віком, ІМ в анамнезі, ЦД 2 типу, гіперхолестеринемією і низькою фракцією викиду (ФВ), а також застійною серцевою недостатністю (СН) [136].

Серед можливих факторів підвищення ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю є наступні [21, 162-166]:

* клінічні стани та захворювання (захворювання, при яких порушується всмоктування препарату в шлунку та метаболізм в печінці, ожиріння, ЦД, порушення функції нирок, похилий вік, зниження систолічної функції лівого шлуночка, запалення, ГКС);
* генетичні фактори (для АСК: поліморфізм та/або мутація гена ЦОГ‑1; поліморфізм гену IIb / IIIа рецепторів тромбоцитів, PlA1/A2, підвищена експресія ЦОГ-2. Для клопідогрелю: поліморфізм гену рецептора P2Y12, поліморфізм гену CYP2C19\*2, підвищене вивільнення АДФ);
* наявність альтернативних ЦОГ-1 шляхів;
* недостатня прихильність пацієнтів режиму дозування та прийому препарату;
* взаємодія з іншими ліками.

Виходячи з вищезгаданих причин високої ЗРТ-АСК та ЗРТ-К, теоретично, можна виділити декілька способів підвищення інгібування тромбоцитів у пацієнтів з високою ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю: збільшення дози АСК або клопідогрелю, заміна клопідогреля на інгібітор P2Y12-рецепторів нового покоління або додавання до ПАТТ третього антиагреганту.

Однією із спроб подалання високої ЗРТ-АСК у хворих з ЦД 2 типу було збільшення дози АСК у дослідженні ASPECT (Тhe Aspirin-Induced Platelet Effect study), де було порівняно фармакодинаміку ефектів різних доз АСК у пацієнтів з наявністю та відсутністю ЦД 2 типу. Результати дослідження свідчать, що частка хворих з високою ЗРТ-АСК була вищою у підгрупі хворих з ЦД 2 типу при прийомі малих доз АСК (81 мг / добу). Цікаво, що підвищення дози АСК (162 і 325 мг / добу) знижувало реактивність тромбоцитів у пацієнтів з ЦД 2 типу, однак достовірної різниці ЗРТ-АСК між групами, в залежності від підвищеної дози, не встановлено [167]. Аналогічні результати були отримані і у хворих на ГКС. Так, у дослідженні CURRENT-OASIS 7 (The Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events−Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes), у якому прийняло участь 25086 хворих з ЧКВ після ГКС, порівнювалась ефективність високих доз (300-325 мг) з низькими дозами (75‑100 мг) АСК при прийомі ПАТТ. Отримані дані свідчать, що у хворих з ГКС призначення високих доз АСК не виявило значимої різниці в зниженні ризику виникнення серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту впродовж 30 днів, як у групі пацієнтів після ЧКВ (ВР 0,98; 95 % ДІ [0,84‑1,13], p=0,76), так і у групі без ЧКВ (ВР 0,96; 95 % ДІ [0,85‑1,08], p=0,47). Проте, ризик виникнення кровотеч при прийомі високих доз АСК був дещо вищим (0,38 % проти 0,24 %, p=0,051) [168].

З іншого боку, у ряді досліджень було показано, що для подолання високої ЗРТ-АСК у хворих з ЦД 2 типу на монотерапії АСК може бути використаний двократний прийом низьких доз АСК (від 75 до 160 мг на добу), що підвищує тривалість інгібування ЦОГ-1-залежної функції тромбоцитів і тим самим долає наслідки прискореного обороту тромбоцитів та знижує реактивність тромбоцитів [169-171], однак подібних досліджень серед пацієнтів з ГКС при прийомі ПАТТ не проводилось.

Для подолання високої ЗРТ-К у дослідженнях GRAVITAS [172, 173], ARCTIC [174] та RECLOSE 2-ACS [175] було використано підвищення дози клопідогрелю до 150 мг на добу. Однак, у жодному з них підвищення дози клопідогрелю не призвело до зменшення частоти розвитку ішемічних подій – серцево-судинної смерті, ІМ, тромбозу стента і потребі в екстреній реваскулярізації у хворих після ЧКВ. Також, за даними дослідження CURRENT‑OASIS 7, у хворих на ГКС, які були спрямовані на ранню інвазивну стратегію, не встановлено ніяких істотних відмінностей між 7‑денним режимом прийому подвійної дози клопідогреля і стандартної дози клопідогреля по відношенню до первинної кінцевої точки. Проте, при аналізі підгрупи хворих з ЦД 2 типу, було встановлено незначну перевагу більш високої дози клопідогреля над стандартною терапією в зниженні ризику розвитку первинної кінцевої точки (ВР 0,85; 95 % ДІ [0,69-1,05], р=0,13) [168]. Таким чином, подвоєння дози клопідогрелю у хворих з ГКС при прийомі ПАТТ недостатньо для подолання високої ЗРТ, тому що лабораторна відповідь на клопідогрель залежить від безлічі факторів, у т. ч. і від фармакогенетики препарату. Так, наприклад, ретроспективне визначення фармакогенетики клопідогреля у дослідженні GRAVITAS продемонструвало, що носійство алелей CYP2C19\*2 було напряму пов'язано з високою ЗРТ. Вплив подвійної дози клопідогреля на високу ЗРТ був істотно менший при гетерозиготному генотипі і практично повністю був відсутній при гомозиготному генотипі [176]. Результати дослідження PREDICT‑GENE показали, що у хворих після ЧКВ висока ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю асоціювалась з наявністю у генотипі алелей CYP2C19 \* 2 (ВР 4,6; 95 % ДІ [2,5‑8,7], р<0,0001), ГКС, ЦД, ФВ ЛШ < 45%, вік > 65 років та нирковою недостатністю. Всі інші поліморфізми генів не мали впливу на ЗРТ-К [177]. Однак, дослідження останніх років свідчать, що серед пацієнтів з ГКС поліморфізм генів CYP2C19 не впливал на ризик розвитку повторних серцево-судинних подій та кровотеч, а також на підвищення ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю [178-180]. У дослідженні ARCTIC-GENE було показано, що у хворих, яким було виконано ЧКВ, ризик розвитку смерті, ІМ, тромбозу стента, інсульту або екстренної реваскулярізації впродовж 1 року після імплантації стенту не залежав від наявності у генотипі алелей CYP2C19 \* 2 (ВР 0,988; 95 % ДІ [0,812-1,202], р=0,90) [181]. На теперішній час, на думку експертів Европейського товариства кардіологів, рутинне визначення генетотипу CYP2C19 у хворих на ГКС при прийомі клопідогрелю не рекомендується [137, 138, 182].

Іншою важливою причиною поганої відповіді на прийом клопідогрелю є його взаємодія з препаратами, які метаболізуються через систему цитохрому Р450. Клопідогрель є проліками і потребує перетворення у печінці, щоб стати активним метаболітом [183]. 85 %-90 % клопідогреля гідролізується до неактивного метаболіту, SR26334, а інші 10 %-15 % швидко метаболізуються у печінці під впливом ізоферменту P450 системи цитохрому CYP у два етапи (рис.1.2.1).

На першому етапі тіофенове кільце клопідогрелю окислюється до 2‑оксо‑клопідогрелю, який потім гідролізуюється до вельми лабільного активного метаболіту R-130964 [157-159]. Проведені дослідження встановили, що CYP2C19, CYP1A2, і CYP2B6 беруть участь в першому етапі метаболізму клопідогреля, у той час як CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 і CYP3A4 несуть відповідальність за другий етап [184-186]. Ензими цієї системи можуть призводити до уповільнення синтезу активного метаболіту клопідогрелю і бути одним із можливих чинників, які ведуть до високої ЗРТ [15, 22].

естерази

85%

Неактивний метаболіт

Абсорбція

у кишкевнику

Клопідогрель

(проліки)

CYP1A2 – 35,8 %

CYP2B6 – 19,4 %

**CYP2C19 – 44,9 %**

15%

Печінка:

цитохроми р450

2-оксо-клопідогрель

CYP2B6 – 32,9 %

CYP2C9 – 6,76 %

**CYP2C19 – 20,6 %**

**CYP3A4 – 39,8 %**

Активний метаболіт

R-130964

Гідроліз

Р2Y12-рецептор

Рис. 1.2.1 Метаболізм клопідогреля: ферменти системи цитохрома Р450 у біотрансформації клопідогреля в активні метаболіти

Серед препаратів, взаємодію яких слід враховувати при прийомі клопідогрелю, є інгібітори гідроксиметилгутарил коензим-А редуктази. Хворим на ГКС разом з антитромбоцитарними препаратами призначають статини, такі, як аторвастатин або розувастатин. Початкові дослідження демонстрували, що прийом аторвастатину, який метаболізується CYP3A4, може зменшувати антиагрегаційну дію клопідогрелю і підвищувати ризик розвитку повторних серцево-судинних подій [187, 188]. А гідрофільні статини, що метаболізуються CYP2C9 та CYP2C19, не чинили негативного впливу на ефективність клопідогрелю [23, 24]. Так, результати дослідження PORTO продемострували, що у пацієнтів після ЧКВ і з високою ЗРТ або пограничними її значеннями у відповідь на ПАТТ прийом пітавастатину, який метаболізується CYP2С9, протягом 30 днів не чинив негативного впливу на реактивність тромбоцитів, а аторвастатин, який метаболізується CYP3A4, призводив до її підвищення [24].

В подальшому, у дослідженні INTERACTION (The Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel Study) було показано, що у хворих, які приймали клопідогрель з приводу ЧКВ, через 4 та 24 години після прийому нагрузочної дози клопідогрелю достовірних відмінностей ЗРТ, у залежності від статину, який призначався хворим (аторвастатин або інший), не було [189]. У дослідженні EFA, де порівнювався вплив статинів, які метаболізуються CYP2C9 (флувастатину) і CYP3A4 (аторвастатину), на агрегацію тромбоцитів у хворих після імплантації коронарних стентів з лікарським покриттям через 30 днів прийому ПАТТ, не встановлено різниці в агрегаційної активності тромбоцитів у залежності від використовуваного статину [28]. Аналогічні дані були отримані і у дослідженні PEARL, де у пацієнтів при прийомі ПАТТ і початково нормальною реактивністю тромбоцитів, достовірних відмінностей у динаміці ЗРТ при прийомі аторвастатину і розувастатину протягом 30 днів не було [29].

Пізніше, з'явились відомості про те, що і гідрофільні статини у хворих після ГКС та ЧКВ можуть впливати на метаболізм клопідогрелю та призводити до високої ЗРТ-К. Розувастатин, на відміну від інших водорозчинних статинів, метаболізується не тільки за допомогою CYP2С9, але і CYP2С19, який так само, як і CYP3A4, має вагомий вплив на метаболізм клопідогрелю [22, 27] (див.рис.1.2.1). Так, результати роботи Verdoia і співавт., а також дослідження CILON-T (Influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug‑eluting stent implantation), продемонстрували, що при прийомі розувастатину та ПАТТ у групі хворих після ГКС і ЧКВ спостерігалася більша кількість пацієнтів з високою ЗРТ, у порівнянні з групою хворих, які приймали аторвастатин [25, 26].

Питання про взаємодію клопідогрелю та статинів детально вивчалося і у дослідженні Accel-STATIN, в якому використовувалась заміна одного типу статину на інший. Згідно з результатами Accel-STATIN у пацієнтів після ЧКВ, які отримували аторвастатин і ПАТТ і мали високу ЗРТ у відповідь на прийом клопідогреля, заміна аторвастатину на статини, що не метаболізуються CYP3A4 (розувастатин або правастатин), сприяли зниженню високої ЗРТ [23].

Статини, завдяки своїм неліпідопосередкованим плейотропним ефектам, можуть впливати і на антиагрегаційну ефективність АСК. У дослідженні AVOCADO (Aspirin Vs/Or Clopidogrel in Aspirin-resistant Diabetics inflammation Outcomes Study) було продемонстровано позитивний вплив статинів на ЗРТ при прийомі АСК у хворих на ІХС з ЦД 2 типу [190]. Згідно з даними Tirnaksiz E. та співавт. [191], високі дози аторвастатину у 13 з 20 пацієнтів зі стабільною ІХС призводили до покращення чутливості до АСК. Santos M. та співавт. у своїй роботі довели, що комбінація аторвастатину та АСК у хворих на ІМ знижувала синтез тромбоксану А2 та агрегацію тромбоцитів, порівняно з хворими, які отримували лише АСК [192].

Враховуючи те, що хворі з ЦД 2 типу вже початково мають значно нижчий рівень активного метаболіту клопідогрелю в плазмі крові, ніж пацієнти без ЦД [157], а прийом високих доз статинів при ГКС може сприяти ще більшому його зниженню, завдяки їх конкурентній взаємодії, а також існуючі дані про позитивний вплив статинів на ефективність АСК, подальші дослідження, які були би направлені на вивчення взаємодії різних типів статинів з АСК та клопідогрелем у хворих з ЦД 2 типу після ГКС та запобігали підвищенню ЗРТ-К та ЗРТ-АСК і тим самим покращили ефективність ПАТТ та знизили ризик розвитку повторних кардіоваскулярних подій у цієї групи пацієнтів, є вкрай необхідними.

Ще однією з важливих причин високої ЗРТ при прийомі ПАТТ може бути порушення функції нирок. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є загальною супутньою патологією пацієнтів з ССЗ, особливо у поєднанні з ЦД 2 типу. Ознакою ХХН є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл / хв. / 1,73 м2 [193, 194], яке асоціюється з підвищеним ризиком виникнення повторних серцево-судинних подій та кровотеч у пацієнтів з ЦД 2 типу та ЧКВ [193-195, 33]. [Baber U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baber%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26056248). та співавт., на підставі субаналізу даних регістру ADAPT-DES, встановили, що зниження ШКФ у хворих після ЧКВ є лише одним із факторів ризику розвитку високої ЗРТ на прийом клопідогрелю. Висока ЗРТ може призвести до збільшення ризику ішемічних та геморагічних подій незалежно від ступеню ХНН [196]. Проте, [Mangiacapra F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mangiacapra%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24507863). та співавт. і Mavrakanas T. та співавт. у своїх роботах не виявили взаємозв'язків між ШКФ та ЗРТ при прийомі клопідогрелю у хворих після ЧКВ, наявність ХХН не впливала на прогноз хворих [197, 198]. Метааналіз даних 9 досліджень, який включав 9969 хворих на ГКС та ЧКВ, та 31 дослідження, за участю 11701 хворих на стабільну ІХС та осіб без серцево-судинних захворювань, також не показали чіткого взаємозв'язку між ШКФ та ефективністю антитромбоцитарної терапії, ризиком розвитку повторних кардіоваскулярних подій, однак ризик виникнення кровотеч у хворих з ХХН був дещо вищий [31]. Отже, дані стосовно предиктивних властивостей ШКФ та її впливу на ЗРТ при прийомі ПАТТ суперечливі і потребують подальших підтверджень.

Одним із маркерів ранньої дисфункції нирок є цистатин С [199, 200]. Цистатин С - неглікозильований білок, що складається з 122 амінокислот, з молекулярною масою 13,3 кДа і відноситься до сімейства інгібіторів цистеїнових протеїназ, біологічна роль якого є інгібування катепсинів [201]. Цистатин С синтезується усіма ядерними клітинами з постійною швидкістю, вільно екскретується шляхом клубочкової фільтрації через гломерулярну мембрану, а потім піддається повній канальцевій абсорбції через проксимальні тубулярні клітини та катаболізації. На відміну від креатиніну, цистатин С не секретується нирками, його рівень у сироватці крові не залежить від віку, статі та маси тіла. Ці характеристики разом із постійною його концентрацією у плазмі роблять цистатин C ідеальним ендогенним маркером ШКФ [33]. За результатами багатьох досліджень було встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу рівень цистатину С у сироватці крові є більш чутливим маркером ранньої дисфункції нирок, коли значення ШКФ ще нормальні або підвищені, ніж креатинін [202-205]. Окрім цього, цистатин С є незалежним предиктором виникнення атеротромботичних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС та ЧКВ, навіть при збереженій функції нирок [32]. У дослідженні De Servi S. було встановлено, що на відміну від тропоніну Т, високочутливого C-реактивного білка, інтерлейкіну-6 і N‑термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду, рівень цистатину С у пацієнтів з ГКС був підвищений не тільки в гострій фазі, але залишався високим ще протягом 6 тижнів після перенесеного ГКС [30]. Доведено, що цистатин С асоціюється з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу без ССЗ [33-35]. Проте, аналіз предикторних властивостей цистатину С стосовно перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу дослідниками продовжує вивчатися.

Таким чином, серед хворих на ЦД 2 типу при ГКС при прийомі ПАТТ велика частка пацієнтів мають високу ЗРТ у відповідь на прийом як АСК, клопідогрелю, так і на обидва препарата одночасно, що може обумовлювати високий ризик виникнення серцево-судинних подій. Проте, механізми розвитку та чинники, що обумовлюють високу ЗРТ при прийомі ПАТТ і знижують ефективність антитромбоцитарних препаратів у цієї групи хворих вивчені недостатньо. Проведення досліджень в цій галузі у подальшому допоможе оптимізувати підходи до призначення антитромбоцитаної терапії, які нададуть змогу знизити ризик виникнення кардіоваскулярних подій у цієї групи хворих.

**РОЗДІЛ 2**

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих**

Дослідження по темі дисертаційної роботи було проведено у відділі атеросклерозу та ішемічної хвороби серця на базі відділення ішемічної хвороби серця Державної Установи «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (сертифікована ліцензія від 24 вересня 2014 р. за № 668, серія МЗ Міністерства охорони здоров’я України, дійсна до 24 вересня 2017 р.). На проведення дослідження було отримано дозвіл комісії з питань етики та деонтології при Державній Установі «Національний Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України» (протокол № 14, від 05.11.2013 р.), який засвідчив, що дисертаційна робота відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1947 р.), відповідає положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Мета дисертаційної роботи є науково обґрунтованою, використані методи дослідження є безпечними. Висновки та рекомендації не пов’язані з безпосереднім ризиком для здоров’я пацієнтів, порушенням їх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією.

Перед включенням у дослідження усі пацієнти отримували у друкованому вигляді інформацію про мету, завдання, етапи та медичні процедури дослідження та підписували інформовану згоду у відповідності до Хельсінської декларації та діючого законодавства України про питання біоетики медичних досліджень (наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2008 р. «Про затвердження інструкцій про проведення клінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних досліджень і типового положення про Комісії з питань етики»). Пацієнтів попереджали про можливість у будь-який момент припинити участь у дослідженні без пояснень причини, а також додатково проконсультуватися з приводу дослідження у іншого лікаря.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність підписаної інформованої згоди про участь у дослідженні, вік від 18 до 80 років, хворі з ЦД 2 типу у поєднанні з перенесеним за 4-6 тижнів до включення у дослідження ГКС (ІМ з елевацією сегменту ST, ІМ без елевації сегменту ST, нестабільна стенокардія), з приводу якого пацієнти отримували ПАТТ (АСК 75-100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу), хворі без ЦД 2 типу, які за 4-6 тижнів до включення у дослідження перенесли ГКС (ІМ з елевацією сегменту ST, ІМ без елевації сегменту ST, нестабільна стенокардія) на ПАТТ (АСК 75-100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу) та пацієнти з веріфікованою ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу, які приймали АСК в дозі 75-100 мг/добу. До групи контролю включалися практично здорові особи без ознак ІХС та ЦД 2 типу, які не отримували антиагрегантів.

Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 18 років та більше 80 років; перенесений ГКС (ІМ чи нестабільна стенокардія) менше ніж за 4 тижні або більше ніж 6 тижнів ‑ 12 місяців до включення у дослідження; аорто-коронарне шунтування чи ЧКВ менше ніж за 4 тижні або більше ніж 6 тижнів – 12 місяців до включення в дослідження; серцева недостатність (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ менше 40%), IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця та II Б стадії; гострий перикардит; міокардит; кардіоміопатії; розшаровуюча аневризма аорти; важкі порушення ритму та провідності (фібриляція-тріпотіння передсердь, екстрасистолічна аритмія високих градацій по Лауну, АВ-блокада, СА‑блокада, слабкість синусового вузла); вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця; резистентна артеріальна гіпертензія; гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт; ревматизм та інші системні захворювання; тяжкі хронічні захворювання нирок (креатинін понад 300 мкмоль/л, з розрахованою швидкістю клубочковою фільтрацією (ШКФ) за формулою CKD-EPI менше ніж 30 мл/хв/1,73м2); тяжкі хронічні захворювання печінки; хронічні обструктивні захворювання легень; первинна ідіопатична легенева гіпертензія; онкологічні захворювання та інші захворювання з поганим прогнозом, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців; захворювання крові; пацієнти, що отримують або яким показаний прийом антикоагулянтів, тікагрелору або прасугрелю.

У рамках дослідження було обстежено 128 хворих на ІХС, які з 01 січня 2014 року по 01 січня 2016 року знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Державній Установі «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», з них 88 хворих, які за 4-6 тижнів до включення у дослідження перенесли ГКС (нестабільну стенокардію, ІМ без елевації сегменту ST, ІМ з елевацією сегменту ST) та 40 хворих зі стабільною ІХС.

Пацієнтів було розподілено на чотири групи в залежності від наявності у них ЦД 2 типу: у 1-у групу (основну) увійшло 59 хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС, у 2-у групу (порівняння) – 29 хворих на ІХС без ЦД після ГКС, у 3-ю групу (порівняння) – 20 хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу, у 4-у групу (порівняння) – 20 хворих на стабільну ІХС без ЦД. До групи контролю увійшло 15 практично здорових осіб.

Обстеження проводили у декілька етапів: I етап (при включенні до дослідження) – через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС, на якому всім пацієнтам проводили ретельний аналіз скарг, збір анамнезу, антропометричне дослідження (визначення росту, маси тіла та розрахунок індексу маси тіла (ІМТ)), електрокардіографію, ехокардіоскопію, відбір крові для визначення обов’язкових (загального холестерину і фракцій, глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну, інсуліну, з розрахунком індексу НОМА-IR, клінічного аналізу крові з оцінкою тромбоцитограми, креатиніну сироватки крові з розрахунком ШКФ за формулою CKD-EPI) та додаткових параметрів (цистатину С, АДФ‑індукованої та АК‑індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі).

На II етапі, через 6 місяців після перенесеного ГКС, пацієнтам з ІХС та ЦД 2 типу після перенесеного ГКС (основної групи) проводили оцінку показників антропометрії з обчислюванням ІМТ, ехокардіоскопії, клініко‑лабораторних даних (показників ліпідного та глюкометаболічного обмінів, тромбоцитограми, функції нирок, цистатину С, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі), кінцевих точок.

На III етапі, через 12 місяців після перенесеного ГКС, обстеження хворих основної групи включало: оцінку показників антропометрії з розрахунком ІМТ, ехокардіоскопії, клініко-лабораторних даних (ліпідного та глюкометаболічного обміну, тромбоцитограми, функції нирок, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі), кінцевих точок.

Період спостереження за пацієнтами склав 11 місяців. Комбінована кінцева точка була визначена як серцево-судинна смерть, розвиток ІМ, нестабільної стенокардії, інсульту, реваскуляризація міокарда.

Серед обстежених 1-ї групи (основної) було 40 чоловіків (67,80%) та 19 жінок (32,20 %) (рис. 2.1.1-2.1.2). Вік хворих даної групи коливався у межах 37‑76 років, середній вік становив (58,37±1,16) років. У 2-у групу (порівняння) увійшли 22 чоловіка (75,86 %) та 7 жінок (24,14 %). Вік хворих був у межах 34-73 років, середній вік склав (53,24±1,87) років. У 3-й групі (порівняння) було 12 чоловіків (60,00 %) та 8 жінок (40,00 %). Вік пацієнтів даної групи коливався у межах 47-76 років, середній вік склав (61,19±1,87) років. 4-у групу (порівняння) склали 15 чоловіків (75,00 %) та 5 жінок (25,00 %). Вік хворих даної групи коливався у межах 44-70 років, середній вік склав (58,83±1,65) років. До групу контролю (5 група) увійшло 8 чоловіків (53,33 %) та 7 жінок (47,66 %), середній вік склав (53,00±2,96) років.

Рис. 2.1.1 Розподіл хворих у обстежених групах за статтю

Рис. 2.1.2 Середній вік хворих у обстежених групах

ІМТ 1-ої групи склав (32,42±0,77) кг/м2, 2-ої групи – (30,36±1,24) кг/м2, 3‑ої групи – (32,85±1,13) кг/м2 , 4-ої групи – (30,05±0,92) кг/м2, групи контролю – (28,64±1,81) кг/м2 (рис. 2.1.3).

Рис. 2.1.3 Середній ІМТ хворих у обстежених групах

Таким чином, у дослідження було залучено достатню кількість хворих. Після проведення ретельного аналізу сформованих груп було зроблено висновок, що вибірки були репрезентативними, не відрізднялись за віковим, гендерним складом та показниками ІМТ (p>0,05).

Основна група хворих (1-а група) після ГКС у поєднані з ЦД 2 типу достовірно не відрізнялась від пацієнтів 2-ої групи (порівняння) за анамнестичними даними, такими, як куріння, за кількістю хворих з сімейним анамнезом ранньої ІХС, з постінфарктним кардіосклерозом більше ніж 12 місяців давнини, з гіпертонічною хворобою, за тривалістю ІХС, за функціональним класом серцевої недостатності, ФВ ЛШ. У 1-ої та 2-ої групах частки хворих, які мала за індексну подію ІМ з елевацією сегменту ST, без елевації сегменту ST, нестабільну стенокардію та кількістю хворих, яким було виконане первинне ЧКВ були співставними (р>0,05) (таблиця 2.1.1).

При порівнянні основної групи (1-ої групи) хворих після ГКС з ЦД 2 типу з групами порівняння (3-ою та 4-ою групами) хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу та без ЦД не було встановлено статистично значимих розбіжностей за часткою хворих, які курили, за кількістю хворих з сімейним анамнезом ранньої ІХС, з гіпертонічною хворобою, за тривалістю ІХС, за функціональним класом серцевої недостатності, ФВ ЛШ (р>0,05) (див. таб. 2.1.1).

Таблиця 2.1.1

Клінічна характеристика хворих після ГКС та стабільною ІХС у залежності від наявності ЦД 2 типу

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | | Хворі після ГКС з  ЦД 2 типу  (1 група)  (n=59) | Хворі після ГКС без  ЦД 2 типу  (2 група)  (n=29) | Хворі стабільною ІХС з  ЦД 2 типу  (3 група)  (n=20) | Хворі стабільною ІХС без ЦД 2 типу  (4 група)  (n=20) |
| Куріння, n, (%) | | 17 (28,81) | 9 (31,03) | 7 (35,00) | 6 (30,00) |
| Сімейний анамнез ранньої ІХС, n, (%) | | 43 (72,88) | 22 (75,86) | 14 (70,00) | 14(70,00) |
| Тривалість ІХС, років (M±m) | | 4,36±0,68 | 4,48±0,40 | 5,67±0,90 | 6,00±1,04 |
| Постінфарктний кардіосклероз в анамнезі, n, (%) | | 13 (22,03) | 3 (10,34) | 9 (45,00) | 19 (95,00) |
| Гіпертонічна хвороба, n, (%) | | 58 (98,31) | 28 (96,55) | 20 (100,00) | 20 (100,00) |
| Серцева недостатність,  n, (%) | I ф.к. | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II ф.к. | 32 (54,24) | 15 (51,72) | 8 (40,00) | 10 (50,00) |
| III ф.к. | 27 (45,76) | 14 (48,28) | 12 (60,00) | 10 (50,00) |
| ФВ ЛШ, % | | 54,03±0,80 | 54,00±1,11 | 55,67±1,65 | 55,68±1,46 |
| Індексна подія інфаркт міокарду без елевації сегменту ST, n, (%) | | 24 (40,68) | 11 (37,93) | - | - |
| Індексна подія інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST, n, (%) | | 26 (44,07) | 15 (51,72) | - | - |
| Індексна подія нестабільна стенокардія, n, (%) | | 9 (15,25) | 3 (10,34) | - | - |
| Первинне ЧКВ, n, (%) | | 19 (32,20) | 9 (31,03) | - | - |

Пацієнти 3-ої та 4-ої групи мали достовірно більше хворих, у яких в анамнезі реєструвався перенесений інфаркт міокарду більше ніж 12 місяців давнини, ніж хворі основної групи (1 групи) (р<0,05) (див. таб. 2.1.1).

Усі хворі на ІХС, окрім антитромбоцитарних препаратів, отримували стандартну терапію: статини (хворі 1-ої та 2-ої групи приймали аторвастатин у дозі 40-80 мг на добу чи розувастатин у дозі 20-40 мг на добу, 3-4 групи порівняння – аторвастатин у дозі 10-40 мг на добу чи розувастатин у дозі 10‑20 мг на добу), блокатори бета-адренорецепторів (бісопролол 2,5-10 мг, небівалол 2,5-5 мг, карведілол 12,5‑50 мг на добу), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (раміприл 2,5-10 мг, лізіноприл 2,5-20 мг, еналапріл 5-40 мг на добу) чи антагоністи рецепторів до ангіотензину II (валсартан 40-320 мг), антагоністи кальцію (амлодіпін 2,5‑10 мг, лерканідіпін 10-20 мг на добу), діуретики (торасемід 2,5-10 мг, гідрохлортіазід 12,5-25 мг, індапамід 1,5-2,5 мг на добу), інгібітори протонової помпи (пантопразол 20-40 мг на добу), за необхідністю нітрати. Усі хворі з ЦД 2 типу отримували метформін в дозах 500-2000 мг на добу або комбінацію препаратів сульфанілсечовини (гліклазід MR у дозі 30-60 мг на добу або глімепірід у дозі 1-3 мг на добу) з метформіном (таблиця 2.1.2).

Таблиця 2.1.2

Супутня медикаментозна терапія обстежених груп хворих

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі після ГКС з ЦД 2 типу  (1група) (n=59) | Хворі після ГКС без  ЦД 2 типу  (2 група) (n=29) | Хворі на стабільну ІХС з  ЦД 2 типу  (3 група)  (n=20) | Хворі на стабільну ІХС без  ЦД 2 типу  (4 група) (n=20) |
| Блокатори бета-адренорецепторів, n (%) | 56 (94,92) | 27 (93,10) | 17 (85,00) | 19 (95,00) |
| Інгібітори АПФ, n (%) | 41 (69,49) | 23 (79,31) | 16(80,00) | 16(80,00) |
| Антагоністи рецепторів ангіотензину II, n (%) | 14 (23,73) | 4(13,79) | 3(15,00) | 2(10,00) |

*Продовження таблиці 2.1.2*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Хворі після ГКС з ЦД 2 типу  (1група) (n=59) | Хворі після ГКС без  ЦД 2 типу  (2 група) (n=29) | Хворі на стабільну ІХС з  ЦД 2 типу  (3 група)  (n=20) | Хворі на стабільну ІХС без  ЦД 2 типу  (4 група) (n=20) |
| Антагоністи кальцію, n (%) | 13 (22,03) | 6 (20,69) | 9(45,00) | 7(35,00) |
| Нітрати, n (%) | 7(11,86) | 1(3,45) | 0 | 0 |
| Діуретики, n (%) | 16 (27,12) | 3 (10,34) | 12 (60,00) | 2(10,00) |
| Статини, n (%) | 59 (100,00) | 29 (100,00) | 20 (100,00) | 20 (100,00) |
| Інгібітори протонової помпи, n (%) | 22 (37,29) | 16 (55,17) | 0 | 0 |
| Метформін, n (%) | 45 (76,27) | 0 | 17 (85,00) | 0 |
| Препарати сульфаніл-сечовини, n (%) | 18 (30,51) | 0 | 9(45,00) | 0 |

Пацієнти 1-ої групи (основної) були розподілені на підгрупи, у залежності від типу статина, який вони приймали (аторвастатин чи розувастатин). До 1-ої підгрупи увійшло 30 хворих, які приймали розувастатин у дозі 20‑40 мг/добу, до 2-ої підгрупи – 29 хворих, які приймали аторвастатин у дозі 40-80 мг/добу. Через 6 місяців після ГКС 13 пацієнтів 1 підгрупи продовжили приймати розувастатин (1а група), а 17 хворих перейшли на прийом аторвастатину в дозі 40-80 мг/добу (1б група). 12 пацієнтів із 2 підгрупи продовжили прийом аторвастатину (2а група), а 17 хворих перейшли на прийом розувастатину в дозі 20-40 мг/добу (2б група) (рис. 2.1.4).

Хворі на ІХС з ЦД 2 типа після ГКС (через 4-6 тижнів) на терапії

аторвастатином 40-80 мг/добу або розувастатином 20-40 мг/добу та

ПАТТ (АСК 75-100 мг/добу + клопідогрель 75 мг/добу) (n=59)

**I етап дослідження**

**1 група**

на терапії розувастатином 20-40 мг/добу та ПАТТ (n=30)

**2 група**

на терапії аторвастатином 40-80 мг/добу та ПАТТ (n=29)

**Через 6 місяців прийому ПАТТ**

**II етап дослідження**

**РАНДОМІЗОВАННО**

**2б група**

на терапії розувастатином 20-40 мг/добу та ПАТТ (n=17)

**2а група**

на терапії

аторвастатином 40-80 мг/добу та ПАТТ (n=12)

**1б група**

на терапії аторвастатином 40-80 мг/добу та ПАТТ (n=17)

**1а група**

на терапії розувастатином 20-40 мг/добу та ПАТТ (n=13)

**Через 12 місяців прийому ПАТТ**

**III етап дослідження**

Рис. 2.1.4 Дизайн дослідження

**2.2 Методи дослідження**

Всім хворим було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних та додаткових методів дослідження.

Клінічний аналіз крові з тромбоцитограмою, ліпідний спектр крові, глюкозу крові натще, креатинін крові виконували на базі клініко‑діагностичної лабораторії Державної Установи «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100‑133/2012, чинне до 17.05.2016 р.), що має сертифікат акредитації лабораторії № 100-133/2012, виданий 18 травня 2012 року, чинний до 17 травня 2018 року.

Імуноферментні дослідження крові та агрегатометрію проводили у лабораторії біохімічних та імуноферментних методів дослідження з клінічною морфологією Державної Установи «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» (свідоцтво про атестацію № 100‑256/2013, чинне до 01.09.2017 р.).

Функціональні дослідження (електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію) проводили на базі відділення функціональної та ультразвукової діагностики Державної Установи «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України». Свідоцтво про атестацію №100‑257/2013 від 2 вересня 2013 року, чинне до 1 вересня 2017 року.

Діагноз ІХС було встановлено згідно з рекомендацій Української асоціації кардіологів 2013 року та критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів і комітетом експертів ВОЗ у 2013 році.

Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затверджений наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року.

Усім пацієнтам вимірювали масу тіла, зріст та розраховували ІМТ. Масу тіла вимірювали натще за допомогою вагів-монітору складу тіла OMRON BF511 (2011 p., зав. № 201110-00413F). Зріст пацієнтів визначався за допомогою ростоміра РП-2000 (2011 р., зав. № 77). За формулою Адольфа Кетле розраховували ІМТ [206]:

ІМТ = m  / h2 (2.1),

де m - маса тіла людини у кілограмах,

h - зріст людини у метрах.

Отримані дані інтерпретували у відповідності з рекомендаціями ВООЗ наступним чином: ІМТ = 18,5-24,9 кг / м2 нормальна маса тіла; 25,0‑29,9 кг / м2 - надлишкова маса тіла; 30,0-34,9 кг / м2 – 1-а ступінь ожиріння; 35,0‑39,9 кг / м2 – 2‑а ступінь; 40,0 кг / м2 і більше – 3-я ступінь.

Усім хворим реєстрували електрокардіограму спокою у 12 стандартних відведеннях після 5 хвилин відпочинку у горизонтальному положенні. Для реєстрації електрокардіограми використовували трьохканальний електрокардіограф «Фукуда» FX‑326U (Зав. № 21081287, 1991р. вип.) та 12‑канальний електрокардіограф ECG600G (HEACO LTD., Зав. № 11505200008, 2015р. вип.)

Дослідження артеріального тиску (АТ) виконувалося за аускультативним методом Короткова за допомогою сфігмоманометру Microlife зав. № 29601360. Перед вимірюванням АТ пацієнти проводили 5 хвилин сидячи у спокійній обстановці. Вимірювання АТ проводили тричі з інтервалом 5 хвилин у положенні сидячи і розраховували середнє значення АТ. При вимірюванні використовували стандартну манжету шириною 12‑13 см, довжиною 35 см або манжети більшого і меншого розміру, відповідно, для повних (окружність плеча ˃ 32 см) і худих рук. Під час вимірювання АТ манжету розміщували посередині плеча на рівні серця так, аби її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Систолічний та діастолічний АТ фіксувалися у фазі І і V (зникнення) тонів Короткова, відповідно. Вимірювання проводили на обох руках, щоб виявити можливу різницю. До уваги беруться більш високі значення, які точніше відповідають внутрішньоартеріальному тиску (згідно з додатку № 4 уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги від 24 травня 2012 року № 384).

Забір крові для біохімічних досліджень здійснювали натще (період голоду повинен був становити не менше ніж 9 годин) з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом шляхом малотравматичної венопункції.

Клінічний аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHIC18 (зав. № 100613-007456, Франція) та оцінювали показники тромбоцитограми (кількість тромбоцитів, СОТ, дисперсію розподілу тромбоцитів за об’ємом та тромбокрит).

Агрегаційну активність тромбоцитів досліджували за допомогою світлової трансмісійної агрегатометрії тубідіметричним методом на агрегометрі «Екстрем» виробництва НПО при КНЦ РАМН (1988 р., зав. № А001, Російська Федерація) з використанням у якості індукторів АДФ (препарат виробництва «Sigma», США) у кінцевій концентрації 10 мкмоль/л та АК (препарат виробництва «Sigma», США) у кінцевій концентрації 1,0 ммоль/л. Щоб отримати плазму крові для аналізу венозну кров змішували з 3,8 % розчином 5-водного тринатрію цитрату у співвідношенні 9:1 (4,5 мл крові + 0,5 мл цитрату). Для отримання збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) цитратну кров центрифугували на протязі 7 хвилин при 1000 обертів / хв., а для отримання бідної на тромбоцити плазми (БТП) - на протязі 20 хвилин при 4000 обертів / хв. У ході визначення агргеаційної активності тромбоцитів 0,6 мл ЗТП вносили у кювету з магнітом і встановлювали в робочий осередок агрегометру, прогрівали протягом 1 хвилини до температури 36 оС при постійному перемішуванні. Після стабілізації температури запускали комп'ютерну програму запису агрегації та на 10-й секунді реєстрації вносили один з активаторів тромбоцитів (АДФ, АК) в об’ємі 0,02 мл та 0,025 мл (кінцева концентрація у кюветі 10 мкмоль/л та 1,0 ммоль/л), відповідно. Реєстрацію агрегації на агрегометрі проводять протягом 10 хвилин. Після закінчення запису результат зберігали в базі даних і роздруковували у вигляді кривої агрегації. Далі вимірювали оптичну щільності БТП, для чого поміщали 0,6 мл прогрітої БТП у кювету, установлювали її в робочий осередок агрегометру та проводили вимірювання оптичної щільності.

З метою кількісної оцінки отриманих результатів визначали наступні показники:

* час максимальної агрегації (Δt)– час від моменту додавання агрегуючого агента до досягнення максимального зниження оптичної щільності плазми (у хвилинах);
* швидкість агрегації (ША) – швидкість зниження оптичної щільності плазми в одиницю часу (в одиницях екстинкції в 1 хв.), що розраховували за формулою:

ША=(Е1 – Е2)/t (2.2),

де Е1 – оптична щільність ЗТП до агрегації,

Е2 − оптична щільність ЗТП при максимальній агрегації,

t - час, за який відбулося максимальне падіння оптичної щільності.

Обчислювали наступні індекси:

1. Сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ) визначали за формулою Howard et al. у модифікації Личова:

СІАТ = ((Е1-Е2) / (Е1-Ебідн.)) х 100%, (2.3),

де Е1 – оптична щільність ЗТП до агрегації;

Е2 − оптична щільність ЗТП при максимальній агрегації;

Ебідн. − оптична щільність БТП.

1. Індекс агрегації тромбоцитів (ІАТ) визначали за формулою:

ІАТ = ((Е1-Е2) / Е1) х 100% (2.4),

1. Індекс дезагрегації тромбоцитів (ІДТ) обчислювали за формулою:

ІДТ = ((Е3-Е2) / Е3) х 100%, (2.5),

де Е3 – максимальна оптична щільність ЗТП, виміряна через 10 хв. внесення індуктора;

Е2 − оптична щільність ЗТП при максимальній агрегації.

1. Сумарний індекс дезагрегації тромбоцитів (СІДТ) визначали за формулою:

СІДТ= ((Е3-Е2) / (Е3- Ебідн)) х 100% (2.6),

1. Пікову швидкість (Vpik) обчислювали за формулою:

Vpik**= (**СІАТ) / Δt (2.7).

Рівень 11-дТхВ2 у ранковій сечі визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів 11‑dehydro-Thromboxane B2 EIA («ENZO Life Sciences», США), а рівень креатиніну у ранковій сечі - методом Jaffe без видалення білку на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі CHEM-7 (2013 р., зав. № 7913, Чехія) з використанням набору реактивів Liquick Cor‑Creatinine 60 («Cormay», Польща). Рівень 11‑дТхВ2  був стандартизований за рівнем креатиніну у сечі, результати дослідження представляли у нг / ммоль креатиніну**.**

Загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) визначали ферментативним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі CHEM-7 (2013 р., зав. № 7913, Чехія) з використанням наборів реактивів «Сormay» (Польща).

Вміст холестерину ЛПНЩ розраховували за формулою Friedwald [207], як різницю між концентрацією ЗХС і ХС у інших фракціях ліпопротеїдів:

ХСЛПНЩ = ЗХС - ((ТГ/2,2)+ХСЛПВЩ). (2.8).

Результати дослідження представляли у ммоль / л.

Рівень глюкози плазми крові натще визначали за допомогою глюкозооксидазного методу з використанням стандартних наборів реагентів «Набір для визначення глюкози крові» виробництва фірми «Реагент» (Україна) за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатору CHEM-7 (2013 р., зав. № 7913, Чехія). Для визначення рівню глікованого гемоглобіну (HbA1с) в венозній крові імуноферментним методом використовували набір реагентів фірми «Human» (Німеччина), інсуліну крові натще ‑ імуноферментним методом за допомогою набору реактивів Insulin ELISA, виробництва «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Дослідження крові здійснювали на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (2012  р., зав. № 501322057FSE, США). Сироватку крові отримували шляхом центрифугування при 3000 обертів/хв. протягом 20 хв.

Для визначення інсулінорезистентності обчислювали індекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) за формулою [208]:

НОМА-IR = (глюкоза крові натще (ммоль / л) × інсулін крові натще (мкОД/л)) / 22,5 (2.9).

Для оцінки функції нирок вимірювали рівень креатиніну у сироватці крові та цистатину С. На підставі отриманих даних рівню креатиніну розраховували ШКФ у відповідності до формули Chronic Kidney Disease ‑ Epidemiology collaboration (CKD-EPI) [209]:

ШКФ =  141 × min (креатинін крові, мг/дл/0,9) - 0,411 × max (креатинін крові, мг/дл/0,9) - 1,209 × 0,993 віку - для чоловіків (2.10),

ШКФ = 141 × min (креатинін крові, мг/дл/0,7) - 0,329 ×max (креатинін крові, мг/дл/0,7) - 1,209 × 0,993 віку - для жінок (2.11).

Рівень цистатину С у сироватці крові вимірювали імуноферментним методом з використанням реактивів фірми «Human» Cystatin C ELISA, виробництва «BioVendor» (Чехія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакетів статистичних програми «STATISTICA for Windows 6.0» (GRDKR-JFFPD-B34B-3GBV9‑QTTHJ серійний № X12-53766), Medcalc 15.8. Обчислювали середню величину (М) та стандартну похибку середнього (m). Достовірність отриманих даних встановлювали за допомогою t-критерію Ст’юдента. Розходження між порівнюваними показниками визнавались достовірними, якщо значення достовірності було більше або дорівнювало 95 % (р<0,05). Взаємозв’язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Наявність зв’язку вважалася статистично підтвердженою, якщо значущість коефіцієнта кореляції приймала значення менше або рівне 0,05. Використовували також непараметричні таблиці спряженості з обчисленням критерію χ2. Для виявлення зв’язку між показниками, що вивчали, проводили багатофакторний регресійний аналіз. Для реалізації математичної моделі прогнозування використовували метод логістичної регресії та ROC (Receiver Operating Characteristic) аналіз. Для аналізу розвитку серцево-судинних ускладнень було використано процедуру Каплана-Мейера. Для розрахунку кривих Каплана-Мейера використовували комбіновану кінцеву точку, що включала серцево-судинну смерть, повторний ІМ, нестабільну стенокардію, інсульт, реваскуляризацію міокарда.

**РОЗДІЛ 3**

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ**

ГКС характеризується протромботичними змінами функції тромбоцитів, які включають підвищену активацію тромбоцитів, агрегацію тромбоцитів та скорочення часу кровотечі. Тобто, пацієнти з ГКС мають більшу реактивність тромбоцитів, яка зберігається після початкової стабілізації [93]. Це ймовірно, є наслідком гемостатичних змін, що відбуваються у період гострої фази коронарних подій, які ведуть до підвищення СОТ і збільшення генерації тромбоксану та тромбіну [94]. А наявність ЦД 2 типу у хворих на ГКС є обтяжливим фактором ризику, який посилює гіперреактивність тромбоцитів [17, 92].

Зважаючи на роль тромбоутворення у розвитку ГКС, оцінка морфологічних показників та функціональної активності тромбоцитів може дозволити ідентифікувати групу хворих з підвищеним атеротромботичним ризиком і передбачити виникнення серцево-судинних ускладнень [95, 96]. Проте, досліджень, які були би присвячені вивченню особливостей антиагрегаційної активації тромбоцитів у хворих у ранній період стабілізації ГКС при наявності ЦД 2 типу до теперішнього часу не було.

Тому, одним із завдань нашого дослідження було визначення особливостей морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС. Для цього показники морфофункціональної активності тромбоцитів хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС порівнювались з показниками хворих без ЦД через 4-6 тижнів після ГКС, пацієнтами на стабільну ІХС з ЦД 2 типу та без ЦД і особами контрольної групи. Оцінка морфологічних показників проводилась за допомогою тромбоцитограграми з визначенням кількості тромбоцитів, СОТ, ВШРТО. Агрегаційна активність тромбоцитів оцінювалась за допомогою АДФ- та АК-індукованої агрегації тромбоцитів та рівню 11‑дТхВ2 у сечі.

При порівнянні показників тромбоцитограми у хворих через 4-6 тижнів після ГКС виявлено, що у групі пацієнтів з ЦД 2 типу кількість тромбоцитів, СОТ та ВШРТО були достовірно вищими, ніж у групі хворих без ЦД (p<0,05) (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Показники тромбоцитограми обстежених груп хворих (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/н | Група хворих | Кількість тромбоцитів, ×109/л | СОТ, fL | ВШРТО, % |
| 1 | Через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу (n=59) | 243,11±6,65 | 8,22±0,06 | 13,66±0,36 |
| 2 | Через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД (n=29) | 194,90±10,73 | 7,93±0,08 | 12,22±0,52 |
| 3 | Стабільна ІХС з ЦД 2 типу (n=20) | 227,75±7,08 | 8,27±0,07 | 13,86±0,45 |
| 4 | Стабільна ІХС без ЦД (n=20) | 191,27±8,10 | 7,74±0,11 | 12,97±0,81 |
| 5 | Контрольна група (n=15) | 196,87±11,72 | 7,64±0,18 | 12,87±1,00 |
| р | р1-2  р1-3  р1-5  р2-4  р2-5  р3-4  р3-5  р4-5 | <0,001  >0,05  <0,001  >0,05  >0,05  <0,01  <0,05  >0,05 | <0,01  >0,05  <0,001  >0,05  >0,05  <0,001  <0,001  >0,05 | <0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05 |

Достовірних відмінностей у показниках СОТ, ВШРТО та кількістю тромбоцитів між групами хворих через 4-6 тижнів після ГКС і зі стабільною ІХС знайдено не було, як з ЦД 2 типу, так і без ЦД (р>0,05) (див. таб. 3.1).

У групах хворих зі стабільною ІХС кількість тромбоцитів та СОТ у пацієнтів з ЦД 2 типу були достовірно вищими, ніж у хворих без ЦД (p<0,01 та p<0,001, відповідно), а за ВШРТО достовірних відмінностей виявлено не було (р>0,05) (див. таб. 3.1).

Кількість тромбоцитів та СОТ у хворих ЦД 2 типу, як після ГКС, так і зі стабільною ІХС були значно більшими, ніж у контрольній групі (p<0,05), а ВШРТО не відрізнявся (р>0,05). А між хворими без ЦД, як після ГКС, так і зі стабільною ІХС, і особами контрольної групи достовірних відмінностей за жодним з цих показників не виявлено (р>0,05) (див. табл. 3.1).

Наші результати дослідження узгоджуються з даними Mathumithra T. та співавт., які довели, що хворі на ГКС з ЦД 2 типу мали значно вищий СОТ, ніж пацієнти без ЦД та особи контрольної групи [109]. А також підтверджують результати робіт Larsen S. та співавт. і Sahin D. та співавт., які демонструють, що у хворих на стабільну ІХС при ЦД 2 типу спостерігалось зростання СОТ, ВШРТО у порівнянні з пацієнтами без ЦД [116, 117].

При порівнянні показників функціональної активності тромбоцитів у хворих через 4-6 тижнів після ГКС у залежності від наявності ЦД 2 типу нами було встановлено, що у групі хворих з ЦД 2 типу СІАТ-АДФ, СІАТ‑АК, рівень 11-дТхВ2 у сечі були значно вищими, ніж у хворих без ЦД (p<0,05, p<0,01, p<0,05, відповідно). ША-АДФ, ША-АК у хворих з ЦД 2 типу після ГКС також була вища, ніж у групі пацієнтів без ЦД (p<0,05). Водночас достовірних розбіжностей за Δt -АДФ між цими групами не спостерігалось (р>0,05), тоді як Δt‑АК в групі хворих з ЦД 2 типу була вищою, ніж в групі хворих без ЦД (p<0,05). Кількість хворих з ЦД 2 типу, у яких була виявлена дезагрегація тромбоцитів, достовірно не відрізнялась від групи хворих після ГКС без ЦД, як при АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів, так і АК‑індукованій агрегації тромбоцитів (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Показники агрегатометрії та рівні 11-дТхВ2 у сечі обстежених груп хворих (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/н | Група хворих | СІАТ-АДФ, % | ША- АДФ, од/хв. | Δt-АДФ, хв. | Наявність дезагрегації n (%) | СІАТ-АК, % | ША-АК, од/хв. | Δt-АК, хв. | Наявність дезагрегації n (%) | 11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну |
| 1 | Через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу (n=59) | 61,05±1,52 | 0,20±0,01 | 1,42±0,10 | 40  (67,80%) | 10,09±0,92 | 0,04±0,01 | 1,08±0,16 | 37  (62,71%) | 73,01±5,08 |
| 2 | Через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД (n=29) | 54,20±1,65 | 0,16±0,01 | 1,22±0,11 | 21  (72,41%) | 5,67±0,69 | 0,04±0,01 | 0,71±0,10 | 13  (44,83%) | 53,08±3,48 |
| 3 | Стабільна ІХС з ЦД 2 типу (n=20) | 72,75±1,60 | 0,15±0,01 | 1,73±0,15 | 2  (10,00%) | 13,51±3,02 | 0,07±0,01 | 1,09±0,12 | 12  (60,00%) | 82,73±12,34 |
| 4 | Стабільна ІХС без ЦД (n=20) | 74,13±1,76 | 0,17±0,03 | 1,74±0,17 | 5  (25,00%) | 5,98±1,58 | 0,04±0,01 | 1,09±0,40 | 9  (45,00%) | 50,49±3,71 |
| 5 | Група контролю  (n=15) | 72,84±2,41 | 0,14±0,02 | 1,95±0,17 | 1  (6,67%) | 27,33±4,33 | 0,10±0,01 | 1,09±0,19 | 2  (13,33%) | 115,16±17,20 |
| р | p1-2  p1-3  р1-5  р2-4  р2-5  р3-4  р3-5  р4-5 | <0,05  <0,01  <0,05  <0,001  <0,05  >0,05  >0,05  >0,05 | <0,05  <0,01  <0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  <0,05 | >0,05  >0,05  <0,05  <0,01  <0,05  >0,05  <0,05  <0,05 | >0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  >0,05  >0,05  <0,05 | <0,01  >0,05  <0,001  >0,05  <0,0001  <0,05  <0,05  <0,05 | >0,05  >0,05  <0,05  >0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05 | <0,05  >0,05  >0,05  >0,05  <0,05  >0,05  >0,05  >0,05 | >0,05  >0,05  <0,05  >0,05  <0,05  >0,05  <0,05  <0,05 | <0,05  >0,05  <0,05  >0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05 |

При порівнянні агрегаційної активності тромбоцитів між хворими зі стабільною ІХС та після ГКС було встановлено, що у хворих після ГКС з ЦД 2 типу СІАТ-АДФ, ША-АДФ були значно нижчими, ніж у хворих зі стабільною ІХС (p<0,01), тоді як Δt -АДФ між цими групами достовірно не відрізнявся (р>0,05), а кількість хворих з дезагрегацією при АДФ‑індукованій агрегації тромбоцитів була значно вищою (p<0,05). На відміну від цього, при АК-індукованій агрегації тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу не було встановлено достовірних розбіжностей у СІАТ-АК, ША‑АК, Δt –АК, кількості хворих з дезагрегацією та рівнях 11-дТхВ2 у сечі між групами хворих після ГКС та стабільною ІХС (р>0,05) (див. таб. 3.3).

Аналогічні результати були отримані і у хворих на ІХС без ЦД: у пацієнтів після ГКС СІАТ-АДФ, Δt-АДФ був достовірно нижчим, ніж у групі хворих на стабільну ІХС (p<0,001 та p<0,01, відповідно), а ША-АДФ хворих після ГКС значуще перевищувала данний показник хворих на стабільну ІХС (р>0,05). Достовірних відмінностей між показниками СІАТ‑АК, ША-АК, Δt-АК, кількістю хворих з дезагрегацією на АК та рівнями 11‑дТхВ2 у сечі у даних групах знайдено не було (р>0,05) (див. таб. 3.3).

При порівнянні показників агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на стабільну ІХС виявилось, що СІАТ-АК та рівні 11-дТхВ2 у сечі у хворих з ЦД 2 типу були достовірно вищими, ніж у хворих без ЦД (p<0,05), а достовірних розбіжностей за СІАТ‑АДФ між цими групами не спостерігалось (р>0,05). Розбіжностей у ША-АДФ та Δt-АДФ між групою хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу та без ЦД не було (p>0,05). Тоді, як ША‑АК у хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу була вищою, ніж у хворих без ЦД (p<0,05), а Δt -АК між цими групами достовірно не відрізнявся (р>0,05). Кількість хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу, у яких була виявлена дезагрегація тромбоцитів, достовірно не відрізнялась від групи хворих без ЦД, як при АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів, так і АК‑індукованій агрегації тромбоцитів (див. табл. 3.3).

Показники агрегатометрії та рівні 11-дТхВ2 у сечі пацієнтів контрольної групи були значуще вищими, як у групах хворих після ГКС, так і у групах хворих на стабільну ІХС, не залежно від наявності ЦД 2 типу (p<0,05) (див. таб. 3.3).

На сьогодні, даних про зміни реактивності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після ГКС небагато і в основному їх оцінка базується на показниках АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Усі вони вказують на те, що у групі пацієнтів з ЦД 2 типу після ГКС та ЧКВ показники АДФ‑індукованої агрегації тромбоцитів були вищими, ніж у групі хворих без ЦД [17, 210]. Так, у дослідженні OPTIMUS (Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus study) у двох третин хворих з ЦД 2 типу після ЧКВ показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів були вищими за 50 % [152]. У дослідженні ADRIE вперше була проведена комплексна оцінка функції тромбоцитів у хворих на ГКС за рівнем ТхВ2 у сироватці крові та індексом реактивності тромбоцитів проточної цитометрії (VASP). Було встановлено, що ЦД 2 типу у хворих на ГКС після ЧКВ асоціювався з високою реактивністю тромбоцитів і підвищенням рівнів TxB2 [160]. З іншого боку, існує думка, що у пацієнтів з ГКС порівняно з пацієнтами на стабільну ІХС реактивність тромбоцитів, виміряна за допомогою АК та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів та рівнем 11-дТхВ2 у сечі, значно вища [93, 151]. Проте, дані щодо ролі ЦД 2 типу у підвищенні реактивнсті тромбоцитів при ГКС неоднозначні. Є поодинокі дослідження, що вказують на відсутність впливу ЦД 2 типу на агрегаційну активність тромбоцитів при ГКС [153]. Samoš M. з співавт. не виявили підвищення реактивності тромбоцитів на блокатори АДФ-рецепторів при ЦД 2 типу у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST [16].

У нашому дослідженні ми вперше провели комплексний аналіз функціональної активності тромбоцитів з оцінкою АДФ- і АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та рівнів 11-дТхВ2 у сечі у хворих на ІХС та встановили, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС показники агрегаційної активністі тромбоцитів індукованої АДФ і АК та синтез тромбоксану були вищі, ніж у хворих без ЦД, що свідчить про більшу реактивність тромбоцитів. Проте, у хворих через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС показники АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів були нижчі, порівняно з групою пацієнтів на стабільну ІХС, як з ЦД 2 типу, так і без нього, а розбіжностей у показниках АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та рівнях 11-дТхВ2 у сечі між цими групами хворих знайдено не було.

Результати нашої роботи розширюють дані інших досліджень, у яких було показано, що у хворих на стабільну ІХС та ЦД 2 типу спостерігаються більш високі показники АК-індукованої агрегації тромбоцитів і рівнів 11‑дТхВ2 у сечі у порівнянні з пацієнтами без ЦД [148-150]. Однак, у нашому дослідженні при порівнянні груп хворих зі стабільною ІХС проводилась оцінка не лише АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та 11‑дТхВ2 у сечі, але і АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, за результатами якої достовірних розбіжностей з боку СІАТ-АДФ між групами з ЦД 2 типу та без нього не спостерігалось, однак відзначалося підвищення СІАТ-АК та рівнів 11-ТхВ2 у сечі у групі з ЦД 2 типу порівняно з хворими без ЦД.

Враховуючи те, що основним показником агрегаційної активності тромбоцитів вважається СІАТ, то подальший аналіз функціональної активності тромбоцитів ми проводили базуючись на його результатах.

Кореляційний аналіз показав, що у групі хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу встановлено прямий кореляційний зв’язок між СІАТ‑АК та 11‑дТхВ2 (r=0,35, р=0,007), тоді як у хворих без ЦД даних кореляцій не відмічалось. У хворих через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД виявлено кореляційний зв'язок між СІАТ-АК та СІАТ-АДФ (r=0,50, р=0,007). У групі хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу встановлено прямий кореляційний зв’язок між СІАТ‑АК та 11‑дТхВ2 (r=0,53, р=0,014), тоді як у хворих без ЦД кореляцій між показниками агрегаційної активності тромбоцитів не встановлено.

Таким чином, проаналізувавши результати дослідження морфофункціонального стану тромбоцитів у хворих на ІХС, нами було встановлено, що хворі з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесенного ГКС мають більшу кількість тромбоцитів, підвищенний СОТ та ВШРТО, ніж хворі без ЦД, що вказує на прискорений обіг тромбоцитів та підвищений рівень циркулюючих незрілих тромбоцитів. Агрегаційна активність тромбоцитів, індукована АДФ і АК, та рівень 11-дТхВ2 у сечі у цієї категорії хворих значно більші, ніж у хворих без ЦД.

Основний зміст цього розділу дисертаційної роботи відображено у наступних публікаціях здобувача:

1. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 22‑31. *(Здобувачем проведено аналіз матеріалу, оформлення статті, написання висновків).*
2. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу / С. А. Серік, Т. Г. Оврах, Т. М. Бондар, Т. О. Ченчик // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Додаток 1, Матеріали ХVІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23 25 вересня 2015 р. – С. 78. (*Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, представила тези, як постерну доповідь*).

**РОЗДІЛ 4**

**ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНИХ ЧИННИКІВ НА АКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ**

Передбачається, що гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія та ожиріння є одними з головних факторів, які ведуть до гіперреактивності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу [6, 7]. Проте, результати клінічних досліджень, щодо ролі кожного з цих чинників в активації тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, суперечливі [39, 8].

З метою вивчення впливу метаболічних чинників на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС нами був проведений порівняльний аналіз морфофункціональних показників у залежності від ступеня метаболічних порушень між групами хворих після ГКС з ЦД 2 типу та після ГКС без ЦД, зі стабільною ІХС з ЦД 2 типу та без ЦД, групою контролю.

Рівень глюкози крові натще, HbA1с та індекс НОМА-IR у хворих після ГКС з ЦД 2 типу були значно вищими, ніж у хворих без ЦД та у групі контролю (р<0,05). Рівень інсуліну між групами достовірно не відрізнявся (р>0,05) (таблиця 4.1).

При порівнянні показників ліпідного обміну було встановлено, що рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у хворих, як після ГКС, так і на стабільну ІХС, були практично однакові, незалежно від наявності ЦД 2 типу (р>0,05). Проте, у хворих після ГКС, які знаходились на максимальних дозах статинів, рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ було значно нижчими, ніж у пацієнтів зі стабільною ІХС (р<0,01), а достовірної різниці у рівнях ЗХС та ТГ не встановлено (р>0,05), як у групі з ЦД 2 типу, так і без ЦД. У групах ІХС на тлі прийому статинів рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ були достовірно нижчими, ніж у осіб контрольної групи, які не приймали статинів (р<0,01), а рівень ТГ між цими групами не відрізнявся (р>0,05), лише у групі хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу рівень ТГ був значно вищий, ніж у групі контролю (р<0,01) (таблиця 4.2).

При аналізі взаємозв’язків між показниками тромбоцитарного гемостазу, з одного боку, та показниками вуглеводного та ліпідного обміну, з іншого, у групі хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу були встановлені кореляційні зв’язки між рівнем глюкози крові натще та СОТ (r=0,33, р=0,043), HbA1с та СОТ (r=0,35, р=0,045), ХС ЛПНЩ та СОТ (r=0,61, р=0,03), HbA1ста 11‑дТхВ2 (r=0,39, р=0,042), індексом НОМА‑IR і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,31, р<0,0001), інсуліном і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,22, р=0,005), ХС ЛПВЩ та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі (r=-0,30, р<0,0001).

Таблиця 4.1

Показники вуглеводного обміну обстежених груп хворих (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №,  п/н | Хворі | Глюкоза крові натще, ммоль/л | HbA1с, % | Інсулін, мкМО/мл | HOMA-IR |
| 1 | Через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу (n=59) | 7,94±0,32 | 7,40±0,13 | 24,30±1,28 | 8,58±0,55 |
| 2 | Через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД (n=29) | 5,17±0,14 | 5,68±0,12 | 24,42±2,97 | 5,61±0,77 |
| 3 | Хворі на стабільну ІХС з ЦД 2 типу (n=20) | 7,52±0,72 | 7,22±0,33 | 27,65±4,02 | 9,24±2,30 |
| 4 | Хворі на стабільну ІХС без ЦД (n=20) | 5,07±0,11 | 5,43±0,21 | 24,09±2,61 | 5,43±0,83 |
| 5 | Група контролю (n=15) | 4,85±0,19 | 4,83±0,20 | 19,24±2,50 | 4,15±1,11 |
| р | р1-2  р1-3  р1-5  р2-4  р2-5  р3-4  р3-5  р4-5 | <0,0001  >0,05  <0,0001  >0,05  >0,05  <0,0001  <0,0001  >0,05 | <0,0001  >0,05  <0,0001  >0,05  >0,05  <0,0001  <0,0001  >0,05 | >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05 | <0,0001  >0,05  <0,0001  >0,05  >0,05  <0,0001  <0,0001  >0,05 |

Таблиця 4.2

Показники ліпідного обміну обстежених груп хворих (M±m)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №,  п/н | Хворі | ЗХС, ммоль/л | ТГ, ммоль/л | ХС ЛПВЩ, ммоль/л | ХС ЛПНЩ, ммоль/л | |
| 1 | Через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу (n=59) | 3,54±0,12 | 1,63±0,13 | 1,03±0,03 | 1,77±0,10 | |
| 2 | Через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД (n=29) | 3,56±0,15 | 1,61±0,18 | 1,05±0,05 | 1,78±0,11 | |
| 3 | Хворі на стабільну ІХС з ЦД 2 типу (n=20) | 4,26±0,23 | 1,89±0,19 | 1,26±0,09 | 2,14±0,17 | |
| 4 | Хворі на стабільну ІХС без ЦД (n=20) | 4,06±0,13 | 1,45±0,16 | 1,27±0,05 | 2,13±0,16 | |
| 5 | Група контролю  (n=15) | 5,09±0,33 | 1,27±0,18 | 1,54±0,15 | | 2,97±0,26 |
| р | р1-2  р1-3  р1-5  р2-4  р2-5  р3-4  р3-5  р4-5 | >0,05  >0,05  <0,0001  >0,05  <0,0001  >0,05  <0,01  <0,01 | >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  >0,05  <0,01  >0,05 | >0,05  <0,01  <0,0001  <0,01  <0,0001  >0,05  <0,05  <0,05 | | >0,05  <0,01  <0,0001  <0,01  <0,0001  >0,05  <0,01  <0,01 |

У хворих без ЦД після ГКС та на стабільну ІХС кореляційних взаємозв’язків між показниками глюкози крові натще, HbA1c, інсуліном, індексом HOMA-IR та показниками тромбоцитарного гемостазу не виявлено. У цих групах пацієнтів встановлені прямі кореляційні зв'язки між ТГ та кількістю тромбоцитів (r=0,50, р=0,017) і (r=0,69, р=0,005), відповідно.

У пацієнтів на стабільну ІХС з ЦД 2 типу виявлено прямий кореляційний зв’язок між ЗХС та СІАТ‑АДФ (r=0,67, р=0,009).

Таким чином, встановлені нами прямі статистично значущі кореляції між рівнем глюкози крові натще та СОТ, HbA1с та СОТ, індексом НОМА‑IR та СОТ, ХС ЛПНЩ та СОТ, HbA1ста 11‑дТхВ2, індексом НОМА‑IR і рівнем 11-дТхВ2 у сечі, інсуліном і рівнем 11-дТхВ2 у сечі, ХС ЛПВЩ та рівнем 11-дТхВ2 у сечі, можуть свідчити про стимулюючий вплив гіперглікемії, інсулінорезистентності та гіперхолестеринемії на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після нещодавно перенесеного ГКС, порівняно з хворими без ЦД, де таких взаємозв’язків не було виявлено.

Виходячи з того, що у групах хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу не було знайдено взаємозв’язків між показниками тромбоцитарного гемостазу з HbA1с, індексом НОМА-IR, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, можна припустити, що інсулінорезистентність та дисліпідемія, навіть на фоні цукрознижуючої, гіполіпідемічної та відповідної антитромбоцитарної терапії мають більш помітний вплив на гемостаз у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, ніж при стабільних формах ІХС.

З метою більше детального вивчення впливу гіперглікемії на морфофункціональні властивості тромбоцитів у пацієнтів з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС, нами була проведена оцінка показників тромбоцитарного гемостазу в залежності від медіани (Ме) HbA1c, яка становила 7,07 %.

У результаті аналізу було встановлено, що СОТ, СІАТ‑АК та рівень 11‑дТхВ2 у сечі у групі хворих з HbA1c ≥ Ме були значно вищими, ніж у пацієнтів з HbA1c < Ме (p<0,05). Достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, ВШРТО, СІАТ-АДФ, між цими групами не виявлено (p>0,05) (таблиця 4.3).

Отримані дані узгоджуються з результатами роботи [Ozder A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ozder%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25232423). та співавт., де було показано, що у хворих з ЦД 2 типу при покращенні глікемічного контролю спостерігалось зменшення СОТ [61]. Результати досліджень, які були присвячені хворим на ЦД 2 типу, також свідчать, що зниження HbA1c призводило до зменшення реактивності тромбоцитів [62, 63].

При проведенні кореляційного аналізу у групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу та HbA1c < Ме були встановлені позитивні взаємозв'язки між індексом НОМА-IR і СОТ (r=0,23, р=0,039), індексом НОМА-IR і 11-дТхВ2 (r=0,49, р<0,0001), а у пацієнтів з HbA1c ≥ Ме – між глюкозою крові натще та СОТ (r=0,48, р=0,028). Ці зв’язки можуть вказувати на те, що в умовах контрольованої глікемії інсулінорезистентність у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС є вагомим чинником, який призводить до підвищення СОТ та синтезу тромбохсану А2 тромбоцитами, маркером якого є рівень 11‑дТхВ2 у сечі.

Таблиця 4.3

Порівняння морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме HbA1c (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | HbA1c< Ме  (n=29) | HbA1c ≥Ме  (n=30) | р |
| тромбоцити, ×109 /л | 230,99±10,59 | 254,83±8,31 | >0,05 |
| СОТ, fL | 8,10±0,05 | 8,34±0,07 | <0,05 |
| ВШРТО,% | 12,79±0,55 | 13,50±0,48 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 57,10±2,36 | 64,87±1,88 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 7,01±1,01 | 13,07±1,42 | <0,05 |
| 11-дТхВ2 у сечі,  нг/ммоль креатиніну | 62,32±6,30 | 83,34±7,37 | <0,05 |
| Інсулін, мкМО/мл | 25,87±2,05 | 22,78±1,54 | >0,05 |
| HOMA-IR | 8,25±0,89 | 8,90±0,65 | >0,05 |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | 7,06±0,33 | 8,79±0,51 | <0,01 |

Для оцінки впливу інсулінорезистентності на морфофункціональні властивості тромбоцитів у пацієнтів після ГКС з ЦД 2 типу, група хворих з ЦД 2 типу була розділена на дві підгрупи, в залежності від Ме індексу НОМА-IR, яка склала 7,86. У 1-у підгрупу увійшло 29 пацієнтів з індексом НОМА-IR < 7,86, у 2‑у підгрупу ‑ 30 пацієнтів з індексом НОМА‑IR ≥ 7,86.

Встановлено, що кількість тромбоцитів у пацієнтів з НОМА‑IR ≥Ме була значно вищою, ніж в підгрупі хворих з НОМА-IR<Ме (р<0,05). Достовірних відмінностей за СОТ, ВШРТО, СІАТ-АДФ, між цими підгрупами не виявлено (р>0,05), тоді як СІАТ‑АК, рівні 11-дТхВ2 у сечі були достовірно вищими у хворих з НОМА‑IR ≥ Ме, порівняно з пацієнтами, у яких НОМА-IR<Ме (р<0,05) (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Порівняння морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме НОМА-IR та без ЦД (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | НОМА-IR<Ме  (n=29) | НОМА‑IR ≥ Ме (n=30) | р |
| тромбоцити, ×109 /л | 227,25±10,13 | 258,44±7,74 | <0,05 |
| СОТ, fL | 8,19±0,07 | 8,25±0,09 | >0,05 |
| ВШРТО,% | 13,55±0,38 | 13,77±0,42 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 60,77±1,98 | 61,32±2,32 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 6,02±0,93 | 14,02±1,56 | <0,001 |
| 11-дТхВ2 у сечі,  нг/ммоль креатиніну | 59,24±6,59 | 86,32±7,78 | <0,01 |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | 6,87±0,36 | 8,97±0,50 | <0,0001 |
| Інсулін, мкМО/мл | 18,74±1,23 | 29,67±2,91 | <0,0001 |
| HbA1c, % | 6,86±0,22 | 7,92±0,20 | <0,0001 |

Отримані дані співпадають з результатами дослідження Yassine H. і співавт., які продемонстрували взаємозв'язок між інсулінорезистентністю і високою реактивністю тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу [50].

При проведенні кореляційного аналізу у групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу та індексом НОМА‑IR нижчим за Ме були встановлені позитивні взаємозв'язки між індексом НОМА-IR і СОТ (r=0,52, р=0,029), а у пацієнтів з індексом НОМА-IR вищим за Ме ‑ між рівнем глюкози крові натще і СОТ (r=0,43, р=0,031). Одержані результати свідчать про те, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при контролі глікемії інсулінорезистентність є вагомим фактором, який сприяє підвищенню СОТ. Але, із збільшенням ступеня інсулінорезистентності, асоційована з нею гіперглікемія є більше значущим чинником, що сприяє підвищенню СОТ. Ці дані узгоджуються з результатами аналізу, який був проведений у хворих з ЦД 2 типу після ГКС у залежності від Ме HbA1c. Підтвердженням цього є дані регістру NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [35], де було встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу показники СОТ залежали від ступеня глікемічного контролю.

Таким чином, нами встановлено, що у хворих після ГКС з ЦД 2 типу гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Наростання інсулінорезистентності та гіперглікемія супроводжуються підвищенням АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та синтезу тромбоксану.

З метою встановлення особливостей впливу дисліпідемії на реактивність тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу, група хворих з ЦД 2 типу була розділена на підгрупи, в залежності від Ме рівней ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ, які склали 1,59 ммоль/л, 0,98 ммоль/л, 1,42 ммоль/л, відповідно.

При порівнянні морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме ХС ЛПНЩ встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу і рівнем ХС ЛПНЩ ≥ Ме СОТ і СІАТ-АК були достовірно вищими, ніж у групі пацієнтів з рівнем ХС ЛПНЩ < Ме (р<0,05). Достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, ВШРТО, СІАТ-АДФ і рівнями 11-дТхВ2 у сечі між цими групами хворих не відмічалось (р>0,05) (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Порівняння морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме ХС ЛПНЩ (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ХС ЛПНЩ<Ме  (n=28) | ХС ЛПНЩ ≥ Ме (n=31) | р |
| тромбоцити, ×109 /л | 229,45±8,18 | 255,45±9,56 | >0,05 |
| СОТ, fL | 8,05±0,09 | 8,37±0,07 | <0,05 |
| ВШРТО,% | 12,84±0,53 | 14,40±0,50 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 59,06±1,58 | 62,85±2,67 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 8,06±0,83 | 11,92±1,57 | <0,05 |
| 11-дТхВ2 у сечі,  нг/ммоль креатиніну | 69,83±7,13 | 75,99±7,29 | >0,05 |

У хворих з ЦД 2 типу і рівнем ХС ЛПВЩ < Ме 11-дТхВ2 у сечі був достовірно вищим, ніж у групі пацієнтів з рівнем ХС ЛПВЩ ≥ Ме (р<0,05). Достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ і СІАТ-АК між цими групами хворих не спостерігалось (р>0,05) (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Порівняння морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме ХС ЛПВЩ (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ХС ЛПВЩ<Ме  (n=29) | ХС ЛПВЩ ≥ Ме (n=30) | р |
| тромбоцити, ×109 /л | 248,88±9,69 | 237,52±9,16 | >0,05 |
| СОТ, fL | 8,26±0,07 | 8,19±0,09 | >0,05 |
| ВШРТО,% | 13,84±0,52 | 13,48±0,50 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 61,82±2,41 | 60,30±1,90 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 11,25±1,61 | 8,97±0,90 | >0,05 |
| 11-дТхВ2 у сечі,  нг/ммоль креатиніну | 83,41±7,42 | 62,61±6,49 | <0,05 |

При порівнянні морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме рівню ТГ встановлено, що достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК і рівнями 11-дТхВ2 у сечі між групами хворих з рівнем ТГ < Ме та ТГ ≥ Ме не було (р>0,05) (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Порівняння морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме ТГ (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ТГ<Ме (n=30) | ТГ ≥ Ме (n=29) | р |
| тромбоцити, ×109 /л | 234,90±10,41 | 251,60±8,22 | >0,05 |
| СОТ, fL | 8,16±0,09 | 8,28±0,07 | >0,05 |
| ВШРТО,% | 12,99±0,56 | 14,35±0,42 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 59,79±1,99 | 62,35±2,29 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 9,33±0,90 | 10,88±1,53 | >0,05 |
| 11-дТхВ2 у сечі,  нг/ммоль креатиніну | 66,58±6,28 | 79,66±7,89 | >0,05 |

Таким чином, нами встановлено, що у хворих після ГКС з ЦД 2 типу дисліпідемія, а саме підвищення рівнів ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ сприяють гіперреактивності тромбоцитів. Зростання рівнів ХС ЛПНЩ супроводжується підвищенням СОТ та СІАТ-АК, а зниження ХС ЛПВЩ - підвищенням рівнів 11‑дТхВ2 у сечі. Отримані дані узгоджуються з результатами дослідженнями [Łabuz‑Roszak B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C5%81abuz-Roszak%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24682908). та співавт., де було продемонстровано, що у хворих з ЦД 2 типу підвищення рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ асоціювались з високою ЗРТ-АК [222] та Calkin A. та співавт., які у своїй роботі показали, що підвищення рівню ХС ЛПВЩ у хворих з ЦД 2 типу сприяє зменшенню реактивності тромбоцитів [59].

Для визначення впливу ожиріння на морфофункціональні властивості тромбоцитів при ЦД 2 типу та ГКС, обстежених хворих було розподілено на 2 групи у залежності від ІМТ: ІМТ < 30 кг/м2 (без ожиріння) та ІМТ ≥ 30 кг/м2 (з ожирінням). За результатами аналізу нами було встановлено, що у хворих після ГКС з ЦД 2 типу та ІМТ ≥ 30 кг/м2 кількість тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК та рівні 11‑дТхВ2 у сечі достовірно не відрізнялись від групи хворих з ІМТ < 30 кг/м2 (р>0,05) (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Порівняння морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від ІМТ (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | ІМТ<30 кг/м2  (n=26) | ІМТ ≥30 кг/м2  (n=33) | р |
| тромбоцити, ×109 /л | 233,07±8,43 | 251,02±10,61 | >0,05 |
| СОТ, fL | 8,18±0,07 | 8,25±0,09 | >0,05 |
| ВШРТО,% | 13,79±0,48 | 13,55±0,53 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 61,26±2,33 | 60,88±2,03 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 9,67±1,67 | 10,42±1,00 | >0,05 |
| 11-дТхВ2 у сечі,  нг/ммоль креатиніну | 70,43±7,31 | 75,11±7,11 | >0,05 |

Отже, наявність ожиріння у хворих після ГКС з ЦД 2 типу не впливала на гіперреактивність тромбоцитів.

Таким чином, у результаті проведеного аналізу, нами було встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу після ГКС хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більш помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільній ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Гіперглікемія, наростання інсулінорезистентністі сприяють підвищенню АК-індукованої агрегації тромбоцитів та синтезу тромбоксану, тоді як зростання ХС ЛПНЩ асоціюється із підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищеним синтезом тромбоксану. Метаболічні чинники не справляють значущого впливу на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів.

Основний зміст цього розділу дисертаційної роботи відображено у наступних публікаціях здобувача:

1. Оврах Т. Г. Влияние инсулинорезистентности на активность тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при приеме двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, № 3 (55). – С. 89‑95. (*Здобувачем сформовані групи, проведено аналіз отриманих даних, написання статті та підготовка її до друку*).
2. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та порушення вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології - діагностика, профілактика, лікування». ‑ Кровообіг та гемостаз. – Київ, 2015. – № 1-2 (47-48). – С. 133. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
3. Оврах Т. Г. Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС и СД 2 типа после острого коронарного синдрома при двойной антитромбоцитарной терапии **/ Т. Г. Оврах, С. А. Серик** // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма». – Ташкент, 15 апреля 2016 г. – С. 132. *(Здобувач написала та підготувала тези до друку).*

**РОЗДІЛ 5**

**ЗАЛИШКОВА РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ НА ТЛІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ В ДИНАМІЦІ 12 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Існують дані, що у пацієнтів з ГКС порівняно з пацієнтами на стабільну ІХС при прийомі ПАТТ відзначається більша ЗРТ-АК і ЗРТ-АДФ та більші рівні 11‑дТхВ2 у сечі [93, 151]. Проте, дані щодо ролі ЦД 2 типу у підвищенні ЗРТ при ГКС неоднозначні.

Поширеність високої ЗРТ на прийом АСК за різними даними становить від 5,5 % до 60 % [154], а на клопідогрель - від 5,0 % до 40 % [155, 156]. У хворих з ЦД 2 типу висока ЗРТ при прийомі АСК та, особливо, клопідогрелю зустрічається значно частіше, ніж серед хворих без ЦД, і є важливим чинником резидуального ризику повторних ішемічних подій на фоні прийому ПАТТ [10,11].

Вважається, що у хворих з ЦД 2 типу при прийомі клопідогрелю рівень активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові значно нижчий, ніж у пацієнтів без ЦД [157]. Деякі дослідження демонструють, що у перші 24 години ГКС 38‑44 % хворих з ЦД 2 типу, в залежності від методу оцінки, мали високу ЗРТ-К, у порівнянні з 8-17% пацієнтів без ЦД. Через 7 днів після ГКС і прийому ПАТТ поширеність високої ЗРТ на прийом клопідогрелю складала 24-53%, а рівні циркулюючого активного метаболіту клопідогрелю у хворих з ЦД 2 типу були нижчими, ніж у хворих без ЦД [158]. З іншого боку, пілотне дослідження in vitro засвідчило, що тромбоцити хворих з ЦД 2 типу характеризуються підвищеною регуляцією сигнальних шляхів P2Y12‑рецепторів, що в свою чергу, може знижувати антитромбоцитарні ефекти клопідогрелю [159]. Проте, чинники, що впливають на антиагрегаційну відповідь при прийомі клопідогрелю у хворих на ЦД 2 типу, продовжують вивчатися.

У нашому дослідженні ми вперше провели аналіз змін агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС у динаміці 12 місяців прийому ПАТТ.

При порівнянні показників тромбоцитограми у хворих з ЦД 2 типу після ГКС у динаміці ПАТТ нами було встановлено, що достовірної різниці між показниками СОТ, ВШРТО, кількістю тромбоцитів через 4-6 тижнів, 6 місяців та 12 місяців після ГКС не було (p>0,05) (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

Показники тромбоцитограми хворих після ГКС з ЦД 2 типу у динаміці ПАТТ (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 4-6 тижнів  (1) | 6 місяців  (2) | 12 місяців  (3) | р |
| Кількість тромбоцитів, ×109/л | 243,11±6,65 | 232,69±6,35 | 231,20±5,61 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| СОТ, fL | 8,23±0,06 | 8,16±0,09 | 8,09±0,08 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |
| ВШРТО, % | 13,66±0,36 | 14,61±0,23 | 14,89±0,26 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р2-3>0,05 |

Проаналізувавши зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС впродовж 12 місяців прийому ПАТТ, нами встановлено, що достовірної різниці між вихідними показниками ЗРТ на прийом клопідогрелю і ЗРТ на прийом АСК та через 6 місяців не було (p>0,05). Через 12 місяців відзначено зростання ЗРТ на прийом клопідогрелю, порівняно з початковим (p<0,01), у той же час ЗРТ на прийом АСК залишались незмінними (p>0,05) (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Показники агрегаційної активності тромбоцитів та рівню 11-дТхВ2 у сечі хворих після ГКС з ЦД 2 типу у динаміці ПАТТ (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | 4-6 тижнів  (1) | 6 місяців  (2) | 12 місяців  (3) | p |
| СІАТ-АДФ,% | 61,05±1,52 | 63,11±1,91 | 67,69±1,94 | p1-2>0,05  p1-3<0,01  p2-3>0,05 |
| СІАТ-АК, % | 10,09±0,92 | 8,66±0,80 | 8,98±1,12 | p1-2>0,05  p1-3>0,05  p2-3>0,05 |
| 11-дТхВ2 у сечі, нг/ммоль креатиніну | 73,01±5,08 | 71,37±4,06 | 72,78±4,58 | p1-2>0,05  p1-3>0,05  p2-3>0,05 |

На думку експертів, антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів рекомендується оцінювати за ЗРТ з використанням тестів агрегатометрії [12, 13]. Встановлення порогової величини ЗРТ за допомогою проведення ROC (Receiver operating characteristic curve) – аналізу взаємозв’язків серцево‑судинних подій, які виникли у хворих при прийомі антиагрегантів, та показниками ЗРТ дозволяє оцінити ризик виникнення тромботичних ускладнень.

Висока ЗРТ у відповідь на прийом антитромбоцитарних препаратів вказує або на низьку чутливість до антиагрегантів, або на високу вихідну реактивність тромбоцитів [13, 14]. Наявність високої ЗРТ у відповідь на прийом антиагрегантів може підвищити прогнозування серцево-судинного ризику та полегшити персоналізацію антитромбоцитарної терапії [13, 147].

Тому, для встановлення відрізних значень СІАТ-АДФ, СІАТ‑АК та рівню 11‑дТхВ2 у сечі нами був проведений ROC‑аналіз з побудовою ROC‑кривих, що дозволило визначити критерії високої ЗРТ у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ (рис. 5.1‑ 5.3). Аналіз прогностичного значення високої ЗРТ‑АДФ, ЗРТ-АК та рівню 11-дТхВ2 у сечі буде викладено у розділі 7.

****

, %

Чутливість: 79,2%

Специфічність: 77,1%

СІАТ-АДФ≥60,71%

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СІАТ-АДФ та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >60,71 |
| Чутливість | 79,2 |
| Специфічність | 77,1 |
| Площа під ROC-кривою | 0,804 |
| Стандартна похибка | 0,0573 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,680-0,896 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис.5.1 ROC‑крива взаємозв’язку між СІАТ-АДФ та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу



СІАТ-АК, %

Чутливість, %

Специфічність, %

Чутливість: 78,9%

Специфічність: 92,5%

СІАТ-АК≥15,13%

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СІАТ-АК та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >15,13 |
| Чутливість | 78,90 |
| Специфічність | 92,50 |
| Площа під ROC-кривою | 0,828 |
| Стандартна похибка | 0,0660 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,707-0,914 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 5.2 ROC‑крива взаємозв’язку між СІАТ-АК та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

****

11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну

Чутливість: 75,0%

Специфічність: 86,7%

11-дТхВ2≥79,7нг/ммоль креатиніну

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СІАТ-АК та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >79,7 |
| Чутливість | 75,00 |
| Специфічність | 86,67 |
| Площа під ROC-кривою | 0,845 |
| Стандартна похибка | 0,0536 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,726-0,927 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 5.3 ROC‑крива взаємозв’язку між рівнем 11-дТхВ2 у сечі та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

Враховуючи отримані результати ROC-аналізу, при оцінці ефективності АСК високою вважали ЗРТ (ЗРТ-АСК) при СІАТ‑АК ≥ 15,13 % або при рівні 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну. Висока ЗРТ у відповідь на клопідогрель (ЗРТ-К) визначалась, якщо показник СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %.

Проаналізувавши показники агрегатометрії хворих з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після ГКС, було встановлено, що висока ЗРТ-АСК та ЗРТ‑К серед цієї групи хворих виявлена у більшої частки пацієнтів, ніж у групі хворих без ЦД 2 типу, як за кожним критерієм окремо, так і за їх комбінацією (р<0,05) (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Поширеність високої ЗРТ серед хворих на ІХС через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу та без ЦД 2 типу при прийомі ПАТТ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерії високої ЗРТ | Хворі після ГКС з ЦД 2 типу  (n=59) | Хворі після ГКС без ЦД 2 типу  (n=29) | р |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % | 45,76 %  (n=27) | 10,34 %  (n=3) | р<0,001 |
| СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 38,98 %  (n=23) | 13,79 %  (n=4) | р<0,05 |
| 11-дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну | 33,89 %  (n=20) | 10,34 %  (n=3) | р<0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥60,71 % та  СІАТ-АК ≥15,13 % | 23,73 %  (n=14) | 6,90 %  (n=2) | р<0,05 |
| СІАТ-АДФ≥60,71 % та  11-дТхВ2≥79,70 нг/ммоль креатиніну | 18,64 %  (n=11) | 3,45 %  (n=1) | р<0,05 |

Крім того, серед хворих після ГКС та ЦД 2 типу було значуще більше хворих з подвійною високою ЗРТ - і до АСК, і до клопідогрелю, як за комбінацією СІАТ‑АДФ і СІАТ-АК, так і за комбінацією СІАТ-АДФ та 11‑дТхВ2 (р<0,05) (див. табл. 5.3).

Звертає на себе увагу той факт, що різниця між хворими на ЦД 2 типу та без нього у частоті високої ЗРТ на прийом клопідогрелю помітно більша, ніж різниця у частоті ЗРТ на прийом АСК. Частка хворих з високою ЗРТ на прийом клопідогрелю серед хворих на ЦД 2 типу була у 4 рази більшою, ніж в групі хворих без ЦД 2 типу, досягаючи 45,76 % (р<0,001) (див. табл. 5.3).

Отримані нами дані не суперечать результатам більшості робіт інших авторів. Так, Angiolillo D. та співавт. було встановлено, що у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, які знаходилися на ПАТТ (АСК та клопідогрель) з приводу проведеного ЧКВ, частота хворих з високою ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю була вищою, ніж у групі хворих без ЦД (38% проти 8%, відповідно) [210]. За даними De Servi S. з співавт. відсоток хворих з високою ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю серед хворих на ЦД 2 типу з ГКС без елевації сегмента ST через 1 місяць після ЧКВ досягав 50 %, що було значуще більше, ніж серед хворих без діабету [17].

При аналізі поширеності високої ЗРТ у хворих з ЦД 2 типу після ГКС при прийомі ПАТТ у динаміці лікування було встановлено, що через 12 місяців після ГКС кількість хворих з високою ЗРТ-АДФ при прийомі ПАТТ була значно вищою, ніж при включенні у дослідження, і досягала 66,10 % (p<0,05). Достовірних відмінностей у кількості хворих з високою ЗРТ на прийом АСК та ЗРТ на прийом обох антиагрегантів (АСК та клопідогрелю) за всіма критеріями, як через 6 місяців, так і через 12 місяців, не виявлено, порівняно з вихідною (p>0,05) (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

Поширеність високої ЗРТ серед хворих після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі ПАТТ через 4‑6 тижнів, 6 місяців та 12 місяців спостереження

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/н | Період спостереження | СІАТ-АДФ ≥60,71 % | СІАТ-АК ≥15,13 % | 11-дТхВ2 ≥79,70  нг/ммоль креатиніну | СІАТ-АДФ ≥60,71 % та  СІАТ-АК ≥15,13 % | СІАТ-АДФ ≥60,71 % та  11-дТхВ2 ≥79,70  нг/ммоль креатиніну |
| 1 | 4-6 тижнів  (n=59) | 45,76 %  (n=27) | 38,98 %  (n=23) | 33,89 %  (n=20) | 23,73 %  (n=14) | 18,64 %  (n=11) |
| 2 | 6 місяців  (n=59) | 54,24 %  (n=32) | 25,42 %  (n=15) | 38,98 %  (n=23) | 16,95 %  (n=10) | 22,03 %  (n=13) |
| 3 | 12 місяців  (n=59) | 66,10 %  (n=39) | 25,42 %  (n=15) | 33,89 %  (n=20) | 15,25 %  (n=9) | 20,34 %  (n=12) |
| р | Достовірність  відмінностей  показників | p1-2>0,05  p1-3<0,05  p2-3>0,05 | p1-2>0,05  p1-3>0,05  p2-3>0,05 | p1-2>0,05  p1-3>0,05  p2-3>0,05 | p1-2>0,05  p1-3>0,05  p2-3>0,05 | p1-2>0,05  p1-3>0,05  p2-3>0,05 |

З метою визначення впливу метаболічних чинників на зростання ЗРТ‑АДФ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців прийому ПАТТ, ми провели порівняльний аналіз показників вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ у залежності від наявності високої ЗРТ‑АДФ.

За результатами аналізу встановлено, що групи хворих з ЦД 2 типу у залежності від наявності високої ЗРТ-АДФ при прийомі ПАТТ достовірно не відрізнялись за показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ, як через 4-6 тижнів після ГКС, так і через 12 місяців після ГКС (р>0,05). Достовірних змін цих показників впродовж 12 місяців після ГКС, як у хворих з високою ЗРТ-АДФ, так і у пацієнтів з нормальною ЗРТ, не виявлено (р>0,05) (таблиця 5.5).

Таблиця 5.5

Показники вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від наявності високої ЗРТ-АДФ у динаміці ПАТТ (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | З високою ЗРТ-АДФ 4-6 тижнів  (n=27)  (1) | З нормальною ЗРТ-АДФ  4-6 тижнів  (n=32)  (2) | З високою ЗРТ-АДФ  12 місяців  (n=39)  (3) | З нормальною ЗРТ-АДФ  12 місяців  (n=20)  (4) | р |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | 7,92±0,46 | 7,96±0,46 | 8,68±0,44 | 8,71±0,55 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |
| HbA1с, % | 7,05±0,20 | 7,33±0,18 | 7,09±0,14 | 7,45±0,23 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |
| HOMA-IR | 8,60±0,72 | 8,67±0,81 | 8,35±0,64 | 8,82±1,31 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |

*Продовження табл. 5.5*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | З високою ЗРТ-АДФ 4-6 тижнів  (n=27)  (1) | З нормальною ЗРТ-АДФ  4-6 тижнів  (n=32)  (2) | З високою ЗРТ-АДФ  12 місяців  (n=39)  (3) | З нормальною ЗРТ-АДФ  12 місяців  (n=20)  (4) | р |
| ХСЛПНЩ, ммоль/л | 1,78±0,16 | 1,77±0,12 | 1,73±0,09 | 1,70±0,07 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |
| ХСЛПВЩ, ммоль/л | 1,03±0,05 | 1,05±0,04 | 1,08±0,04 | 1,07±0,06 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,64±0,23 | 1,62±0,23 | 1,93±0,17 | 1,90±0,19 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |
| ІМТ, кг/м2 | 31,98±0,92 | 31,36±0,76 | 32,51±0,83 | 31,59±0,98 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-3>0,05  р2-4>0,05  р3-4>0,05 |

Таким чином, показники вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ у хворих з ЦД 2 типу не чинили впливу на виникнення високої ЗРТ‑АДФ через 4-6 тижнів після ГКС та впродовж 12 місяців ПАТТ не сприяли підвищенню ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю.

У результаті проведення оцінки ЗРТ у відповідь на прийом АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ у хворих після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу у динаміці 12 місяців спостереження нами встановлено, що поширеність високої ЗРТ, як на прийом АСК, так і на клопідогрель та на комбінацію цих препаратів, у хворих з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після ГКС була більшою, ніж у хворих без ЦД. Протягом 12 місяців прийому ПАТТ у хворих з ЦД 2 типу відзначалось зростання ЗРТ на клопідогрель, за рахунок збільшення частки пацієнтів з високою ЗРТ-АДФ, а ЗРТ на АСК не змінювалась.

Основний зміст цього розділу дисертаційної роботи відображено у наступних публікаціях здобувача:

1. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії після перенесеного гострого коронарного синдрому / С. А. Серік, Т. Г.Оврах, Т. О. Ченчик // «East European Scientific Journal». – 2016. – Vol.13, №9. – Р. 37-43. (*Здобувачу належить клінічне спостереження за хворими, написання статті та підготовка її до друку*).
2. Оврах Т. Г. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома в динамике лечения антитромбоцитарными препаратами / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Ченчик, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференцію за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук». – Харків, 21 квітня 2016 р. – С. 295. *(Здобувач написала та підготувала тези до друку)*.
3. Оврах Т.Г. Чувствительность к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої дню науки «Медична наука та клінічна практика-2016». – Харків, 20 травня 2016 р. – С. 72‑73. *(Здобувач підготувала отримані матеріали до друку).*

**РОЗДІЛ 6**

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ РОЗУВАСТАТИНУ ТА АТОРВАСТАТИНУ НА ЗАЛИШКОВУ РЕАКТИВНІСТЬ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ПРИЙОМІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ ВПРОДОВЖ 12 МІСЯЦІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

Вважається, що однією з причин поганої відповіді на прийом клопідогрелю є його взаємодія з препаратами, які метаболізуються через систему цитохрому Р450. Клопідогрель є проліками і потребує перетворення у печінці, щоб стати активним метаболітом [183]. 85 %-90 % клопідогреля гідролізується до неактивного метаболіту, SR26334, а інші 10 %-15 % швидко метаболізуються у печінці під впливом ізоферменту P450 системи цитохрому CYP у два етапи. На першому етапі тіофенове кільце клопідогрелю окислюється до 2‑оксо‑клопідогрелю, який потім гідролізуюється до дуже лабільного активного метаболіту R-130964 [184-186]. Проведені дослідження встановили, що CYP2C19, CYP1A2, і CYP2B6 беруть участь у першому етапі метаболізму клопідогреля, у той час як CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 і CYP3A несуть відповідальність за другий етап [184, 185]. Ензими цієї системи можуть призводити до уповільнення синтезу активного метаболіту клопідогрелю і бути одним із можливих чинників, який веде до високої ЗРТ [15, 22].

Серед препаратів, взаємодію яких слід враховувати при прийомі клопідогрелю у хворих на ГКС, є інгібітори гідроксиметилгутарил коензим-А редуктази. Відповідно до сучасних настанов, хворим на ГКС разом з антитромбоцитарними препаратами призначаються статини, такі, як аторвастатин або розувастатин.

Хворі з ЦД 2 типу вже початково мають значно нижчий рівень активного метаболіту клопідогрелю у плазмі крові, ніж пацієнти без ЦД [157], а прийом високих доз статинів при ГКС може сприяти ще більшому його зниженню, завдяки їх конкурентній взаємодії. Результати деяких досліджень демонструють, що статини, завдяки своїм неліпідопосередкованим плейотропним ефектам, можуть впливати і на антиагрегаційну ефективність АСК [190-192]. Таким чином, необхідні подальші дослідження, які були би направлені на вивчення взаємодії різних типів статинів з АСК та клопідогрелем у хворих з ЦД 2 типу після ГКС та запобігали підвищенню ЗРТ-К та ЗРТ-АСК і тим самим покращили ефективність ПАТТ та знизили ризик розвитку повторних кардіоваскулярних подій у цієї групи пацієнтів.

У цьому розділі нашої роботи ми порівняли ЗРТ у відповідь на клопідогрель, АСК у складі ПАТТ у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу після ГКС впродовж 12 місяців спостереження при прийомі аторвастатину та розувастатину.

Для виконання цієї задачі 59 хворих після ГКС з ЦД 2 типу були розподілені на 2 групи: 1-у групу склали 30 пацієнтів, які приймали розувастатин у дозі 20-40 мг на добу, у 2-у групу увійшли 29 пацієнтів, які приймали аторвастатин 40-80 мг на добу. Через 6 місяців після ГКС 17 пацієнтів з 1-ої групи шляхом випадкового відбору у співвідношенні 2 : 3 були переведені на прийом аторвастатину у дозі 40-80 мг (1б група), а 13 хворих продовжили прийом розувастатину у дозі 20-40 мг (1а група), 17 хворих з 2-ої групи рандомізовані у співвідношенні 2 : 3 перейшли на прийом розувастатину у дозі 20-40 мг (2б група), а 12 пацієнтів продовжили терапію аторвастатином в дозі 40-80 мг (2а група) (див. рис. 2.3).

Клінічна характеристика хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину та аторвастатину наведена у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Клінічна характеристика хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину та аторвастатину

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Розувастатин  (1 група)  (n=30) | Аторвастатин  (2 група)  (n=29) | р |
| Чоловіки, n, (%) | 20 (66,67) | 17 (58,62) | >0,05 |
| Жінки, n, (%) | 10 (33,33) | 12 (41,38) | >0,05 |
| Вік, років, (M±m) | 57,75±1,61 | 59,11±1,70 | >0,05 |
| Індекс маси тіла, кг/м2, (M±m) | 31,74±0,91 | 31,52±0,71 | >0,05 |
| Куріння, n, (%) | 9 (30,00) | 8 (27,59) | >0,05 |
| Сімейний анамнез ранньої ІХС, n, (%) | 22 (75,86) | 14 (70,00) | >0,05 |
| Тривалість ІХС, років, (M±m) | 3,77±0,62 | 4,97±1,24 | >0,05 |
| Тривалість ЦД 2 типу, років, (M±m) | 4,13±0,68 | 5,17±0,93 | >0,05 |
| Постінфарктний кардіосклероз у анамнезі, n, (%) | 8 (26,67) | 5 (17,24) | <0,05 |
| Гіпертонічна хвороба, n, (%) | 29 (96,67) | 29 (100,00) | >0,05 |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Стабільна стенокардія, n, (%) | I ф.к. | 0  11 (36,67)  17 (56,67) | 0  16 (55,17)  12 (41,38) | >0,05  >0,05  >0,05 |
| II ф.к. |
| III ф.к. |
| Серцева недостатність, n, (%) | I ф.к. | 0  1 (3,33)  29 (96,67) | 0  2 (6,90)  27 (93,10) | >0,05  >0,05  >0,05 |
| II ф.к. |
| III ф.к. |
| ФВ ЛШ, % | | 54,40±1,80 | 54,00±1,70 | >0,05 |
| ШКФ (CKD-EPI), мл/хв./1,73м2, (M±m) | | 76,57±2,38 | 73,17±2,21 | >0,05 |
| Індексна подія STEMI, n, (%) | | 13 (43,33) | 15 (51,72) | >0,05 |
| Індексна подія NSTEMI, n, (%) | | 9 (30,00) | 8 (27,59) | >0,05 |
| Індексна подія, нестабільна стенокардія, n, (%) | | 8 (26,67) | 6 (20,69) | >0,05 |
| Первинне ЧКВ,n, (%) | | 8 (26,67) | 10 (34,48) | >0,05 |

СІАТ-АДФ у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу, які перебували на терапії розувастатином (1-а група), був достовірно вищим, ніж у групі пацієнтів, що приймали аторвастатин (2-а група) (р<0,05), тоді, як достовірних розбіжностей СІАТ-АК та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі між цими групами не спостерігалось (р>0,05) (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

Показники реактивності тромбоцитів у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину та аторвастатину (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Розувастатин  (1 група) (n=30) | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | р |
| СІАТ-АДФ, % | 64,13±2,14 | 57,86 ± 2,03 | <0,05 |
| СІАТ-АК, % | 11,49±1,62 | 8,64±0,77 | >0,05 |
| 11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну | 69,62±6,02 | 76,64±3,48 | >0,05 |

Через 6 місяців після ГКС різниця у СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівні 11‑дТхВ2 у сечі між 1-ою та 2-ою групами хворих не досягали статистичної значущості (р>0,05) (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

Показники реактивності тромбоцитів у хворих через 6 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину та аторвастатину (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Розувастатин  (1 група) (n=30) | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | р |
| СІАТ-АДФ, % | 63,01±2,36 | 63,22 ± 3,07 | >0,05 |
| СІАТ-АК, % | 8,84±1,78 | 8,46±1,10 | >0,05 |
| 11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну | 65,17±5,39 | 77,57±5,93 | >0,05 |

При порівнянні СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11-дТхВ2 у сечі через 6 місяців спостереження з вихідними показниками, як у групі хворих, що приймали аторвастатин, так і у групі хворих, що приймали розувастатин, не було встановлено достовірних відмінностей у реактивності тромбоцитів у відповідь на АДФ, АК та рівні 11-дТхВ2 у сечі (р>0,05) (рис. 6.2-6.4).

p<0,01

p<0,05

p<0,05

Рис. 6.2 СІАТ-АДФ хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) у динаміці лікування

Рис. 6.3 СІАТ-АК хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) у динаміці лікування

Рис. 6.4 11-дТхВ2 у сечі хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) у динаміці лікування

Через 12 місяців спостереження значущих відмінностей СІАТ-АДФ, СІАТ‑АК та рівнів 11-дТхВ2 у сечі між групами пацієнтів на постійному прийомі розувастатину (1а група) і хворими, які змінили розувастатин на аторвастатин (1б група) не встановлено (р>0,05). У групі хворих, які весь період спостереження приймали аторвастатин (2а група) СІАТ-АДФ був достовірно вищим, ніж у хворих, які перейшли з аторвастатину на розувастатин (2б група) (р<0,01), тоді, як різниця у СІАТ‑АК та рівні 11‑дТхВ2 у сечі була незначима (р>0,05). У пацієнтів, які весь час приймали розувастатин (1а група), СІАТ-АДФ був достовірно вищим, ніж у хворих, які були переведені з аторвастатину на розувастатин (2б група) (р<0,01), а відмінності між групами хворих, які приймали весь період аторвастатин (2а група) і пацієнтами, які перейшли на прийом аторвастатину (1б група), були недостовірними (р>0,05). Достовірних розбіжностей у СІАТ-АК та рівні 11-дТхВ2 у сечі, як у групі хворих, які весь час приймали один статин (1а і 2а групи), так і у групі хворих, які були переведені з одного статину на інший (1б і 2б групи) не було (р>0,05) (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4

Показники реактивності тромбоцитів у хворих через 12 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі розувастатину і аторвастатину та при зміні одного статину на інший (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/н | Групи хворих | СІАТ-АДФ, % | СІАТ-АК, % | 11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну |
| 1 | При постійному прийомі розувастатину  (1а група) (n=13) | 74,80 ± 2,53 | 8,57±1,74 | 75,10±10,56 |
| 2 | Перейшли на прийом аторвастатину  (1б група) (n=17) | 65,89 ± 3,55 | 8,43±1,45 | 73,07±9,72 |
| 3 | При постійному прийомі аторвастатину  (2а група) (n=12) | 76,41 ± 3,75 | 10,77±4,42 | 64,14±10,41 |
| 4 | Перейшли на прийом розувастатину  (2б група) (n=17) | 58,40 ± 3,57 | 8,57±1,49 | 76,82±7,09 |
| р | Достовірність розбіжностей  показників | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-4<0,01  р2-3>0,05  р3-4<0,01 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-4>0,05  р2-3>0,05  р3-4>0,05 | р1-2>0,05  р1-3>0,05  р1-4>0,05  р2-3>0,05  р3-4>0,05 |

При аналізі об’єднанних результатів груп хворих, які знаходились впродовж 12 місяців на одному статині та через 6 місяців зробили заміну одного статину на інший було встановлено, що СІАТ-АДФ був достовірно вищим у пацієнтів, які приймали один статин, ніж у пацієнтів, яким була проведена заміна статину (р<0,01). СІАТ-АК та рівень 11-дТхВ2 у сечі між цими групами хворих достовірно не відрізнялися (р>0,05) (таблиця 6.5).

Таблиця 6.5

Об’єднанні показники реактивності тромбоцитів у хворих через 12 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі одного статину та при зміні одного статину на інший (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | На одному статині  (n=25) | При переході з одного статину на інший  (n=34) | р |
| СІАТ-АДФ, % | 69,84±7,35 | 62,15 ± 2,56 | <0,01 |
| СІАТ-АК, % | 9,62±2,27 | 7,59±1,02 | >0,05 |
| 11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну | 69,84±7,35 | 75,00±5,88 | >0,05 |

Проаналізувавши зміни показників реактивності тромбоцитів у динаміці терапії, нами було встановлено, що у хворих, які весь період спостереження приймали один статин (1а і 2а групи), через 12 місяців після ГКС СІАТ-АДФ був значно вищим, у порівнянні з вихідним, як у хворих на аторвастатині (2а група) (р<0,01), так і у хворих на розувастатині (1а група) (р<0,05) (див. рис. 6.2). В обох групах пацієнтів, у яких через 6 місяців терапії була зроблена заміна статинів (1б і 2б групи), СІАТ-АДФ у порівнянні з вихідним практично не змінився (р>0,05). Достовірних відмінностей СІАТ-АК та рівнів 11-дТхВ2 у сечі впродовж 12 місяців спостереження, як у хворих на постійному прийомі одного статину, так і при зміні одного статину на інший не виявлено (р>0,05) (рис. 6.5-6.7).

При аналізі поширеності високої ЗРТ у відповідь на клопідогрель (визначення високої ЗРТ див. у розділі 5) у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу виявлено, що частка пацієнтів з високою ЗРТ за СІАТ-АДФ була значно вищою при прийомі розувастатину (1 група), ніж при прийомі аторвастатину (2 група) (р<0,05). Частка хворих з високої ЗРТ у відповідь на АСК, як за СІАТ‑АК, так і за рівнем 11‑дТхВ2 у сечі, та на АСК і клопідогрель одночасно, як за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ-АК, так і за комбінацією СІАТ‑АДФ та 11‑дТхВ2, у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі розувастатину (1 група) у порівнянні з групою хворих на аторвастатині (2 група) достовірно не відрізнялась (р>0,05) (таблиця 6.6).

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.5 СІАТ-АДФ хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при заміні одного статину на інший (1б і 2б групи) у динаміці лікування

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.6 СІАТ-АК хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при заміні одного статину на інший (1б і 2 б групи) у динаміці лікування

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.7 11-дТхВ2 у сечі хворих після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при заміні одного статину на інший (1б и 2б групи) в динаміці лікування

Таблиця 6.6

Поширеність високої ЗРТ-К, ЗРТ-АСК та ЗРТ на АСК і клопідогрель серед хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі аторвастатину та розувастатину

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерії високої ЗРТ | Розувастатин  (1 група) (n=30) | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | р |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % | 60,00%  (n=18) | 31,03%  (n=9) | р<0,05 |
| СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 46,67%  (n=14) | 31,03%  (n=9) | p>0,05 |
| 11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну | 36,67%  (n=11) | 31,03%  (n=9) | p>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 33,33%  (n=10) | 13,79%  (n=4) | p>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну | 20,00%  (n=6) | 17,24%  (n=5) | p>0,05 |

Через 6 місяців спостереження достовірної різниці у частці хворих з високою ЗРТ на клопідогрель, ЗРТ на АСК, ЗРТ на АСК і клопідогрель при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) не встановлено (р>0,05) (таблиця 6.7).

Таблиця 6.7

Поширеність високої ЗРТ-К, ЗРТ-АСК та ЗРТ на АСК і клопідогрель серед хворих через 6 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі розувастатину та аторвастатину

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерії високої ЗРТ | Розувастатин  (1 група) (n=30) | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | р |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % | 63,33%  (n=19) | 44,83%  (n=13) | p>0,05 |
| СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 30,00%  (n=9) | 20,69%  (n=6) | p>0,05 |
| 11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну | 33,33%  (n=10) | 44,83%  (n=13) | p>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  СІАТ-АК ≥15,13 % | 16,67%  (n=5) | 17,24%  (n=5) | p>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну | 23,33%  (n=7) | 20,69%  (n=6) | p>0,05 |

Через 6 місяців спостерігалось деяке зростання поширеності високої ЗРТ на клопідогрель у порівнянні з вихідною, як при прийомі аторвастатину (2 група), так і при прийомі розувастатину (1 група), однак різниця не досягала статистичної значущості (р>0,05) (рис. 6.8).

Достовірних змін у поширеності високої ЗРТ у відповідь на АСК та високої ЗРТ на комбінацію АСК і клопідогрелю через 6 місяців прийому ПАТТ, у порівнянні з вихідними показниками, як при прийомі аторвастатину (2 група), так і при прийомі розувастатину (1 група), не було (р>0,05) (рис. 6.9, 6.10).

p<0,05

p<0,01

р<0,05

Рис. 6.8 Поширеність хворих з високою ЗРТ за СІАТ-АДФ на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) у динаміці лікування

Рис. 6.9 Поширеність хворих з високою ЗРТ за СІАТ-АК та 11-дТхВ2 на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) у динаміці лікування

Рис. 6.10 Поширеність хворих з високою ЗРТ за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ-АК та за комбінацією СІАТ-АДФ і 11-дТхВ2 на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) у динаміці лікування

Через 12 місяців, в обох групах хворих, які перейшли на прийом іншого статини (1б і 2б групи), частка пацієнтів з високою ЗРТ-АДФ була достовірно меншою, ніж у групах хворих, що приймали весь період один тип статинів (1а і 2а групи) (р<0,05). Частка пацієнтів з високою ЗРТ-АК та високою ЗРТ за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ‑АК та СІАТ-АДФ і 11-дТхВ2, в обох групах хворих, які перейшли на прийом іншого статини (1б і 2б групи), достовірно не відрізнялась від груп хворих, що приймали весь період один статин (1а і 2а групи) (р>0,05) (таблиця 6.8).

При об’єднанні груп хворих, які приймали весь період спостереження один статин (аторвастатин або розувастатин), та груп хворих, які змінили один статин на інший, поширеність високої ЗРТ-АДФ була достовірно вищою у хворих, які не змінювали терапію статинами, у порівнянні з хворими, які через 6 місяців перейшли з одного статину на інший (p<0,05) (таблиця 6.9).

Таблиця 6.8

Поширеність високої ЗРТ-К, ЗРТ-АСК та ЗРТ на АСК і клопідогрель серед хворих через 12 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі розувастатину та аторвастатину та при заміні одного статину на інший

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Критерії високої ЗРТ | 1а група  (n=13) | 1б група  (n=17) | 2а група  (n=12) | 2б група  (n=17) | р |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % | 92,31%  (n=12) | 58,82%  (n=10) | 83,33%  (n=10) | 41,18%  (n=7) | р1а-1б<0,05  р2а-2б<0,05 |
| СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 38,46%  (n=5) | 29,41%  (n=5) | 16,67%  (n=2) | 17,65%  (n=3) | р1а-1б>0,05  р2а-2б>0,05 |
| 11-дТхВ2 ≥ 79,70  нг/ммоль креатиніну | 38,46%  (n=5) | 35,29%  (n=6) | 16,67%  (n=2) | 41,18%  (n=7) | р1а-1б>0,05  р2а-2б>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 30,77%  (n=4) | 11,76%  (n=2) | 16,67%  (n=2) | 5,88%  (n=1) | р1а-1б>0,05  р2а-2б>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та 11-дТхВ2 ≥ 79,70  нг/ммоль креатиніну | 38,46%  (n=5) | 17,65%  (n=3) | 16,67%  (n=2) | 11,76%  (n=2) | р1а-1б>0,05  р2а-2б>0,05 |

Таблиця 6.9

Поширеність високої ЗРТ-К, ЗРТ-АСК та ЗРТ на АСК і клопідогрель серед хворих через 12 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при прийомі одного статину та при заміні одного статину на інший

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерії високої ЗРТ | На одному статині  (n=25) | При переході на інший статин  (n=34) | р |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % | 88,00%  (n=22) | 50,00%  (n=17) | p<0,05 |
| СІАТ-АК ≥ 15,13 % | 28,00%  (n=7) | 23,53%  (n=8) | p>0,05 |
| 11-ТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну | 28,00%  (n=7) | 38,24%  (n=13) | p>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та СІАТ- АК ≥ 15,13 % | 24,00%  (n=6) | 8,82%  (n=3) | p>0,05 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  11-дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну | 28,00%  (n=7) | 14,71%  (n=5) | p>0,05 |

При аналізі частоти зустрічальності високої ЗРТ-АДФ протягом 12 місяців ПАТТ у динаміці лікування було виявлено, що у всіх групах, незалежно від типу використаного статину, частка хворих з високою ЗРТ‑АДФ збільшилася у порівнянні з вихідною, проте тільки у пацієнтів, які весь період спостереження приймали один тип статину, як аторвастатин (2а група ), так і розувастатин (1а група) підвищення виявилося статистично значущим (р<0,05) (див. рис. 6.8, рис. 6.11).

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.11 Поширеність хворих з високою ЗРТ за СІАТ-АДФ на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при зміні одного статину на інший (1б та 2б групи) у динаміці лікування

Частка хворих із високою ЗРТ-АК та ЗРТ за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ-АК та СІАТ-АДФ і 11-дТхВ2 протягом 12 місяців лікування дещо зменшилась від вихідної, як у пацієнтів, які весь період спостереження приймали один тип статину, так і у групах хворих, які перейшли з одного статину на інший, однак різниця була недостовірною (р>0,05) (див. рис. 6.9, 6.10, 6.12-6.15).

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.12 Поширеність хворих з високою ЗРТ за СІАТ-АК на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при зміні одного статину на інший (1б і 2б групи) у динаміці лікування

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.13 Поширеність хворих з високою ЗРТ за 11-дТхВ2 на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при зміні одного статину на інший (1б і 2б групи) у динаміці лікування

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.14 Поширеність хворих з високою ЗРТ за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ-АК на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при зміні одного статину на інший (1б і 2б групи) у динаміці лікування

Розувастатин Аторвастатин Аторвастатин Розувастатин

Рис. 6.15 Поширеність хворих з високою ЗРТ за комбінацією СІАТ-АДФ і 11‑дТхВ2 на ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при зміні одного статину на інший (1б і 2б групи) у динаміці лікування

При порівнянні показників ліпідного обміну між групами на аторвастатині та на розувастатині початково та через 6 місяців лікування достовірних відмінностей у рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, АлАТ, АсАТ не виявлено (р>0,05). Через 6 місяців терапії рівні ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ, АлАТ, АсАТ значимо не відрізнялися від вихідних значень, як у хворих на терапії розувастатином, так і у пацієнтів при прийомі аторвастатину (р>0,05). Через 12 місяців прийому статинів різниця у рівнях ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ, АлАТ, АсАТ у всіх групах хворих, як при постійному прийомі одного статину (аторвастатину чи розувастатину), так і при заміні одного статину на інший, а також у порівнянні з вихідними значеннями була недостовірна (р>0,05) (таблиця 6.10).

Таблиця 6.10

Показники ліпідного обміну у хворих через 4-6 тижнів, 6 місяців та через 12 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі розувастатину та аторвастатину та при заміні одного статину на інший (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Розувастатин  (1 група) (n=30) | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | р |
| **Через 4-6 тижнів** | | | |
| ЗХС, ммоль/л | 3,09±0,18 | 3,19 ± 0,16 | >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,04±0,05 | 1,03±0,04 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,81±0,23 | 1,45±0,12 | >0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 1,68±0,14 | 1,87±0,14 | >0,05 |
| АсАТ, Од./л | 23,90±1,28 | 24,76±1,24 | >0,05 |
| АлАТ, Од./л | 27,57±2,16 | 32,10±2,37 | >0,05 |
| **Через 6 місяців** | | | |
| ЗХС, ммоль/л | 3,41±0,16 | 3,30 ± 0,14 | >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,10±0,03 | 1,09±0,05 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 2,27±0,34 | 1,78±0,22 | >0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 1,86±0,13 | 1,81±0,09 | >0,05 |

*Продовження табл. 6.10*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Розувастатин  (1 група) (n=30) | | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | | р |
| АлАТ, Од./л | 28,21±1,72 | | 28,57±1,98 | | >0,05 |
| АсАТ, Од./л | 28,10±2,07 | | 25,82±1,39 | | >0,05 |
| **Через 12 місяців** | | | | | |
|  | 1а група  (n=13) | 1б група  (n=17) | 2а група (n=12) | 2б група (n=17) |  |
| ЗХС, ммоль/л | 3,06±0,29 | 3,26±0,19 | 3,08±0,32 | 3,30±0,29 | >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,15±0,08 | 1,05±0,06 | 1,11±0,06 | 1,05±0,07 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,78±0,32 | 1,98±0,22 | 1,85±0,29 | 2,01±0,33 | >0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 1,55±0,19 | 1,81±0,09 | 1,60±0,14 | 1,85±0,09 | >0,05 |
| АлАТ, Од./л | 28,46±2,12 | 27,35±2,50 | 28,08±3,25 | 27,47±2,22 | >0,05 |
| АсАТ, Од./л | 27,08±2,08 | 25,53±1,69 | 28,67±4,09 | 23,35±1,61 | >0,05 |
| р | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |  |

При порівнянні показників глюкометаболічного обміну (глюкози крові натще, НbА1с, інсуліну та індексу НОМА-IR) між групами на аторвастатині та на розувастатині достовірних відмінностей, як початково, так і через 6 місяців спостереження встановлено не було (р>0,05). Рівні глюкози крові натще, НbА1с, інсуліну та індексу НОМА-IR через 6 місяців терапії значимо не відрізнялися від вихідних значень, як у хворих на терапії розувастатином, так і у пацієнтів при прийомі аторвастатину (р>0,05). Через 12 місяців прийому статинів різниця у рівнях глюкози крові натще, НbА1с, інсуліну та індексу НОМА-IR у всіх групах хворих, а також у порівнянні з вихідними значеннями була недостовірна (р>0,05) (таблиця 6.11).

Таблиця 6.11

Показники глюкометаболічного обміну у хворих через 4‑6 тижнів, 6 місяців, 12 місяців після ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ при постійному прийомі розувастатину і аторвастатину та при заміні одного статину на інший (M±m)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Розувастатин  (1 група) (n=30) | | Аторвастатин  (2 група) (n=29) | | р |
| **Через 4-6 тижнів** | | | | | |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | 7,35±0,41 | | 8,55 ± 0,49 | | >0,05 |
| НbА1с, % | 7,25±0,20 | | 7,16±0,18 | | >0,05 |
| Інсулін, мкМО/мл | 24,61±1,64 | | 23,97±2,01 | | >0,05 |
| НОМА-IR | 8,14±0,65 | | 9,15±0,89 | | >0,05 |
| **Через 6 місяців** | | | | | |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | Глюкоза крові натще, ммоль/л | 7,92±0,54 | 8,91 ± 0,51 | >0,05 | | НbА1с, % | 7,28±0,14 | 7,11±0,20 | >0,05 | | Інсулін, мкМО/мл | 25,51±1,78 | 27,79±3,46 | >0,05 | | НОМА-IR | 8,98±0,85 | 11,00±0,95 | >0,05 |   **Через 12 місяців** | | | | | |
|  | 1а група  (n=13) | 1б група  (n=17) | 2а група (n=12) | 2б група (n=17) |  |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | 8,43±0,87 | 8,09±0,47 | 9,61±0,83 | 8,85±0,67 | >0,05 |
| НbА1с, % | 7,25±0,26 | 6,95±0,17 | 7,26±0,26 | 7,43±0,25 | >0,05 |
| Інсулін, мкМО/мл | 22,90±2,54 | 24,61±2,27 | 17,49±1,82 | 22,48±3,57 | >0,05 |
| НОМА-IR | 8,58±1,29 | 8,85±0,97 | 7,47±1,24 | 8,84±1,31 | >0,05 |
| р | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |  |

Таким чином, у результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що у хворих на ІХС та ЦД 2 типу на ПАТТ (АСК і клопідогрелем) ЗРТ-АДФ при прийомі розувастатину на протязі 4‑6 тижнів після ГКС була достовірно вищою, ніж на аторвастатині. При цьому, поширеність пацієнтів з високою ЗРТ-АДФ при прийомі розувастатину також була значно вищою, ніж при прийомі аторвастатину. Після 6 місяців прийому ПАТТ відмінності у ЗРТ-АДФ та поширеності хворих з високою ЗРТ-АДФ між пацієнтами, що приймали розувастатин і аторвастатин, нівелювалися за рахунок підвищення СІАТ‑АДФ та зростання частки хворих з високою ЗРТ-АДФ при прийомі аторвастатину. Через 12 місяців спостереження у хворих, які весь період спостереження приймали один тип статинів, ЗРТ-АДФ та частка хворих з високою ЗРТ-АДФ у порівнянні з вихідними значеннями підвищилися, як при прийомі аторвастатину, так і розувастатину.

У пацієнтів, яким через 6 місяців терапії була проведена заміна одного статину на інший, ЗРТ-АДФ у порівнянні з вихідними значеннями практично не змінилася, а поширеність високої ЗРТ-АДФ була меншою, ніж серед хворих без заміни статинів.

Достовірних відмінностей ЗРТ на АСК, як за СІАТ-АК, так і за 11‑дТхВ2, при прийомі розувастатину та аторвастатину через 4-6 тижнів та 6 місяців не виявлено. Частка хворих з високою ЗРТ на АСК та подвійна ЗРТ на АСК і клопідогрель між групами на розувастатині та аторвастатині, як через 4-6 тижнів, так і через 6 місяців достовірно не відрізнялись. Через 12 місяців спостереження поширеність високої ЗРТ на АСК та подвійної ЗРТ на АСК і клопідогрель у хворих, як при прийомі одного статину, так і при заміні одного статину на інший, дещо зменшилась при відсутності змін у ЗРТ на АСК та подвійної ЗРТ на АСК і клопідогрель і не залежала від статину, який приймали.

Глюкометаболічний та ліпідний обміни хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС не впливали на підвищення ЗРТ на клопідогрель, ЗРТ на АСК, подвійну ЗРТ на АСК і клопідогрель та поширеність високої ЗРТ впродовж 12 місяців ПАТТ, як при прийомі одного статину (розувастатину чи аторвастатину), так і при заміні одного статину на інший.

Механізми виявленого нами відносного зниження ЗРТ-К при зміні одного статину на інший, які метаболізуються різними ізоферментами цитохрому Р450, продовжують вивчатися. CYP2С9, CYP2C19, CYP3A4 вносять значний вклад в утворення активного метаболіту клопідогрелю, на різних етапах його біотрансформації [1]. Початкові дослідження демонстрували, що прийом аторвастатину, який метаболізується CYP3A4, може зменшувати антиагрегаційну дію клопідогрелю і підвищувати ризик розвитку повторних серцево-судинних подій [187, 188]. А гідрофільні статини, що метаболізуються CYP2C9, не чинили негативного впливу на ефективність клопідогрелю [23, 24]. У подальшому, у дослідженні INTERACTION (The Interaction of Atorvastatin and Clopidogrel Study) було показано, що у хворих, які приймали клопідогрель з приводу ЧКВ, через 4 та 24 години після прийому нагрузочної дози клопідогрелю достовірних відмінностей ЗРТ, у залежності від статину, який призначався хворим (аторвастатин або інший), не було [189]. У дослідженні EFA, де порівнювався вплив статинів, які метаболізуються CYP2C9 (флувастатину) і CYP3A4 (аторвастатину), на агрегацію тромбоцитів у хворих після імплантації коронарних стентів з лікарським покриттям через 30 днів прийому ПАТТ, не встановлено різниці в агрегаційної активності тромбоцитів у залежності від використовуваного статину [28]. Аналогічні дані були отримані і у дослідженні PEARL, де у пацієнтів при прийомі ПАТТ і початково нормальною реактивністю тромбоцитів, достовірних відмінностей у динаміці ЗРТ при прийомі аторвастатину і розувастатину протягом 30 днів не було [29]. Пізніше, з'явились відомості про те, що розувастатин, на відміну від інших водорозчинних статинів, метаболізується не тільки за допомогою CYP2С9, але і CYP2С19, який так само, як і CYP3A4, має вагомий вплив на метаболізм клопідогрелю [22, 27]. Результати роботи Verdoia і співавт., а також дослідження CILON-T (Influence of CILostazol-based triple antiplatelet therapy ON ischemic complication after drug‑eluting stent implantation), продемонстрували, що при прийомі розувастатину та ПАТТ у групі хворих після ГКС і ЧКВ спостерігалася більша кількість пацієнтів з високою ЗРТ, у порівнянні з групою хворих, які приймали аторвастатин [25, 26].

На підставі отриманих нами результатів, можна припустити, що при зміні одного статину на інший, відбувається швидке відновлення процесів біоактивації клопідогрелю за участю того ізоферменту, уповільнення активності якого поступово зростало при тривалому прийомі попереднього статину іншого типу. Отже, для запобігання підвищення ЗРТ на клопідогрель при прийомі ПАТТ у поєднанні зі статинами, ймовірно, більше важливий своєчасний перехід з одного типу статину на інший, а не те з яким типом метаболізму застосовується статин. Аналогічні результати були отримані у дослідженні Accel-STATIN, у якому також використовувалась заміна одного типу статину на інший. Згідно з результатами Accel-STATIN у пацієнтів після ЧКВ, які отримували аторвастатин і ПАТТ і мали високу ЗРТ у відповідь на прийом клопідогреля, заміна аторвастатину на статини, що не метаболізуються CYP3A4 (розувастатин або правастатин), сприяли зниженню високої ЗРТ [23].

Отримані нами дані вказують на можливість довготривалого підвищення антиагрегаційної ефективності ПАТТ АСК і клопідогрелем у хворих після перенесенного ГКС з ЦД 2 типу і дають підстави запропонувати наступний практичний підхід до призначення статинів у таких пацієнтів: терапію статинами треба починати з аторвастатину в високих дозах, а через 6 місяців після ГКС робити його заміну на розувастатин у відповідній дозі. Такий спосіб призначення статинів асоціюється з більш низькою ЗРТ-К протягом як мінімум перших 4-6 тижнів після ГКС і запобігає її підвищенню протягом 12 місяців застосування ПАТТ у хворих на ЦД 2 типу з ГКС (рис. 6.16).

Таким чином, результати проведеного нами дослідження демонструють, що у хворих на ІХС з ЦД 2 типу при ПАТТ ЗРТ-АДФ через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі розувастатину була вищою, ніж при прийомі аторвастатину, за відсутності розбіжностей у рівнях ліпідів крові. Частка хворих з високою ЗРТ-АДФ при прийомі розувастатину також була значно вищою, ніж при прийомі аторвастатину. Через 12 місяців спостереження спостерігалось поступове зростання ЗРТ‑АДФ, як при прийомі аторвастатину, так і розувастатину. У пацієнтів, яким через 6 місяців після ГКС була здійснена заміна одного статину на інший, ЗРТ‑АДФ в порівнянні з вихідними значеннями суттєво не змінювалась, але частка хворих з високою ЗРТ‑АДФ була меншою, ніж у хворих, у яких терапія статинами не змінювалась. Отримані дані дають змогу запропонувати відповідний алгоритм використання статинів на тлі прийому ПАТТ у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС.

Розувастатин

у дозі 20-40 мг/добу

Через 4-6 тижнів після ГКС визначення залишкової реактивності тромбоцитів

Хворі на ГКС з ЦД 2 типу на ПАТТ

(АСК 75-100 мг/добу та клопідогрель 75 мг/добу)

Висока залишкова реактивність тромбоцитів на прийом клопідогрелю

Терапію статинами слід розпочинати з аторвастатину

у дозі 40-80 мг/добу

Ні

Так

Продовжити прийом розувастатину

Заміна розувастатину на аторвастатин

Через 6 місяців після ГКС заміна розувастатину на аторвастатин

у дозі 40-80 мг/добу

Через 6 місяців після ГКС заміна аторвастатину на розувастатин у дозі 20-40 мг/добу при ШКФ>60мл/хв/1,73 м2

Рис. 6.16 Алгоритм призначення статинів при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих після ГКС у поєднанні з ЦД 2 типу

Основні положення та результати досліджень, що викладені у поточному розділі, оприлюднено у наукових медичних виданнях, що цитуються міжнародними науково-метричними базами та апробовані шляхом участі у міжнародних наукових медичних конференціях:

1. Оврах Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, О. А. Кочубей // Georgian medical news. – 2017. - № 4 (265). – С. 7-14. *(Здобувачем сформовані групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та узагальнення отриманих даних, статистична обробка даних, підготовку статті до друку)*
2. Оврах Т. Г. Влияние розувастатина и аторвастатина на тромбоцитарный гемостаз у пациентов с ИБС при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали V міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – м. Вінниця, 15-16 травня 2014 р. – С. 54-55. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку)*
3. Оврах Т. Г. Влияние розувастатина и аторвастатина на тромбоцитарный гемостаз у больных ИБС и СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н.Ченчик // Матеріали республіканської научно-практичної конференції «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма». ‑ г. Ташкент, 10 апреля 2015 г. –– С. 103. *(Здобувач здійснила спостереження хворих, статистичну обробку даних, підготувала матеріали до друку).*
4. Оврах Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє». ‑ м. Харків, 19 травня 2017 р. – С. 79. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
5. Ovrakh T. Impact of statin switching on residual on-clopidogrel treatment platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome. / T. Ovrakh, S. Serik // European Lipoprotein Club, 40th annual Scientific Metting (4-7 September 2017). – Germany, Tutzing, 2017. – Р. 89. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

**РОЗДІЛ 7**

**ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ**

Для оцінки перебігу ІХС впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС за включеними у дослідження хворими проводилось спостереження з метою встановлення розвитку несприятливих серцево-судинних подій на тлі ПАТТ. У комбіновану кінцеву точку дослідження включали такі несприятливі кардіоваскулярні події: серцево-судинну смерть, ІМ з елевацією чи без елевації сегмента ST, нестабільну стенокардію, реваскуляризацію міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу (ішемічний інсульт або транзиторна ішемічна атака).

За період спостереження частота виникнення повторних серцево‑судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу була достовірно вищою, ніж у хворих без ЦД 2 типу (40,68 % (n=24) та 10,34 % (n=3), відповідно, р<0,05) (рис. 7.1).

Криві виживання Каплана-Мейера у хворих з ЦД 2 типу після ГКС достовірно відрізнялись від хворих без ЦД (р=0,013), настання комбінованої кінцевої точки було меншим серед пацієнтів без ЦД 2 типу (рис. 7.2).

Для встановлення факторів, здатних впливати на перебіг ІХС, було проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних та лабораторних показників хворих з ЦД 2 типу після ГКС у залежності від розвитку повторних серцево-судинних подій. Визначено, що суттєвої різниці між групами за жодним клініко-анамнестичним показником не було (p>0,05) (таблиця 7.1).

Хворі після ГКС без ЦД 2 типу

35

21

Хворі після ГКС з ЦД 2 типу

26

2

1

Рис.7.1 Розподіл несприятливих серцево-судинних подій серед обстежених хворих після ГКС з ЦД 2 типу та без ЦД впродовж 12 місяців спостереження



F-критерій Кокса: T1=18,41, T2=10,59, F (8,48)=3,45, p=0,003

Лог-ранковий критерій: WW=5,95, Sum=25,88, Var=5,71

Test statistic=2,49, p=0,013

Рис. 7.2 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих на ІХС після перенесеного ГКС у залежності від наявності ЦД 2 типу

Таблиця 7.1

Клініко-анамнестична характеристика хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від наявності повторних серцево-судинних подій

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | | З серцево‑судинними подіями  (n=24) | Без серцево-судинних подій  (n=35) | p |
| Чоловіки, %, (n) | | 54,17% (n=13) | 62,86% (n=22) | >0,05 |
| Жінки, %, (n) | | 45,83% (n=11) | 37,14 % (n=13) | >0,05 |
| Вік, років (M±m) | | 61,04±1,92 | 56,54±1,40 | >0,05 |
| Куріння, %, (n) | | 25,00 % (n=6) | 31,43 % (n=11) | >0,05 |
| Тривалість ЦД, років  (M±m) | | 5,42±1,15 | 4,11±0,55 | >0,05 |
| Гіпертонічна хвороба, %, (n) | | 95,83 % (n=23) | 100,00 % (n=35) | >0,05 |
| Індексна подія інфаркт міокарду з елевацією сегменту ST, %, (n) | | 41,67 % (n=10) | 51,43 % (n=18) | >0,05 |
| Індексна подія інфаркт міокарду без елевації сегменту ST, %, (n) | | 33,33 % (n=8) | 25,71 % (n=9) | >0,05 |
| Індексна подія нестабільна стенокардія, %, (n) | | 25,00 % (n=6) | 22,86% (n=8) | >0,05 |
| Постінфарктний кардіосклероз в анамнезі, %, (n) | | 25,00 % (n=6) | 20,00 % (n=7) | >0,05 |
| Первинне ЧКВ, %, (n) | | 37,50 % (n=9) | 25,71 % (n=9) | >0,05 |
| Стабільна стенокардія, %, (n) | II ф.к. | 45,83 % (n=11) | 45,71 % (n=16) | >0,05 |
| III ф.к. | 50,00 % (n=12) | 48,57 % (n=17) | >0,05 |
| Серцева недостатність, %, (n) | II ф.к. | 41,67 % (n=10) | 51,43 % (n=18) | >0,05 |
| III ф.к. | 58,33 % (n=14) | 45,71 % (n=16) | >0,05 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| САТ, мм рт. ст. | 129,75±2,08 | 128,09±1,76 | >0,05 |
| ДАТ, мм рт. ст. | 78,75±0,92 | 78,71±0,92 | >0,05 |
| ЧСС, уд./хв. | 64,92±0,59 | 64,46±0,49 | >0,05 |
| ІМТ, кг/м2 (M±m) | 31,82±1,00 | 31,52±0,72 | >0,05 |
| ФВ ЛШ, %, (M±m) | 53,20±2,29 | 55,00±1,19 | >0,05 |

Порівняльний аналіз метаболічних показників у хворих з ЦД 2 типу після ГКС в залежності від наявності повторних серцево‑судинних подій встановив, що достовірної різниці за показниками вуглеводного та ліпідного обмінів не виявлено (р>0,05) (таблиця 7.2).

Таблиця 7.2

Порівняльна характеристика показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС на ПАТТ в залежності від виникнення повторних серцево-судинних подій (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Без серцево-судинних подій  (n=35) | З серцево-судинними подіями  (n=24) | р |
| Глюкоза крові натще, ммоль/л | 7,87±0,44 | 8,04±0,49 | >0,05 |
| Інсулін, мкМО/мл | 23,92±1,65 | 24,86±7,76 | >0,05 |
| НbА1с, % | 7,26±0,18 | 7,61±0,20 | >0,05 |
| НОМА-IR | 8,37±0,75 | 8,89±0,78 | >0,05 |
| ЗХС, ммоль/л | 3,75±0,14 | 3,46±0,22 | >0,05 |
| ХС ЛПВЩ, ммоль/л | 1,07±0,03 | 0,97±0,05 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,36±0,18 | 1,30±0,15 | >0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 1,77±0,13 | 1,78±0,15 | >0,05 |

При аналізі показників тромбоцитограми у групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу встановлено, що кількість тромбоцитів та СОТ, були достовірно вищими у хворих з повторними серцево-судинними подіями, ніж у хворих без подій (р<0,01), а достовірних відмінностей за ВШРТО між цими групами не було (р>0,05). При порівнянні вихідної агрегаційної активності тромбоцитів хворих з ЦД 2 типу в залежності від наявності повторних серцево-судинних подій, було встановлено, що СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, та рівень 11-дТхВ2 у сечі у хворих з подіями був достовірно вищим, ніж у хворих без подій (р<0,0001, р<0,001, р<0,001, відповідно) (таблиця 7.3).

Враховуючи виявлені нами відмінності морфофункціональних показників у хворих з ЦД 2 типу після ГКС у залежності від наявності повторних серцево-судинних подій, нами був проведений ROC‑аналіз з побудовою ROC‑кривих з метою підтвердження виявлених взаємозв’язків та встановлення порогових значень негативного впливу визначених факторів у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ.

Таблиця 7.3

Порівняльна характеристика морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС на ПАТТ в залежності від виникнення повторних серцево-судинних подій (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | З серцево-судинними подіями  (n=24) | Без серцево-судинних подій  (n=35) | р |
| Кількість тромбоцитів, ×109/л | 272,06±8,09 | 223,25±8,26 | <0,001 |
| СОТ, fL | 8,42±0,05 | 8,09±0,08 | <0,01 |
| ВШРТО, % | 12,86±0,69 | 14,20±0,36 | >0,05 |
| СІАТ‑АДФ, % | 68,76±2,07 | 55,76±1,62 | <0,0001 |
| СІАТ-АК, % | 14,08±1,84 | 7,35± 0,55 | <0,001 |
| 11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну | 94,40±7,76 | 57,91±5,44 | <0,001 |

Кількість тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу вища ніж 274,00×109/л асоціювалась з розвитком повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Чутливість методу склала 54,20 %, специфічність – 94,30 % (рис. 7.3).

СОТ виявив предикторні властивості щодо розвитку повторних серцево‑судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС при його рівні ≥ 8,10 fL з чутливістю (87,50 %) і специфічністю (68,57 %) (рис. 7.4).

СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % був предиктором розвитку повторних серцево‑судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Чутливість методу склала 79,20 % , специфічність - 77,10 % (рис. 7.5).

СІАТ-АК асоціювався з розвитком повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС при його рівні ≥ 15,13 %, чутливість методу склала 78,90 %, специфічність - 92,50 % (рис. 7.6).



Чутливість: 54,2%

Специфічність: 94,3%

Кількість тромбоцитів: ≥ 274×109/л

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між кількістю тромбоцитів та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >274,00× 109/л |
| Чутливість | 54,20 |
| Специфічність | 94,30 |
| Площа під ROC-кривою | 0,786 |
| Стандартна похибка | 0,0606 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,659 to 0,882 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 7.3 ROC-крива взаємозв’язку між кількістю тромбоцитів та розвитком серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

****

Чутливість: 87,5%

Специфічність: 68,6%

СОТ≥8,1 fL

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СОТ та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >8,10 |
| Чутливість | 87,50 |
| Специфічність | 68,57 |
| Площа під ROC-кривою | 0,762 |
| Стандартна похибка | 0,0633 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,633 to 0,863 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 7.4 ROC-крива взаємозв’язку між СОТ та розвитком серцево‑судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

****

, %

Чутливість: 79,2%

Специфічність: 77,1%

СІАТ-АДФ≥60,71%

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СІАТ-АДФ та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >60,71 |
| Чутливість | 79,2 |
| Специфічність | 77,1 |
| Площа під ROC-кривою | 0,804 |
| Стандартна похибка | 0,0573 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,680-0,896 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 7.5 ROC‑крива взаємозв’язку між СІАТ-АДФ та розвитком серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу



Специфічність, %

Чутливість: 78,9%

Специфічність: 92,5%

СІАТ-АК≥15,13%

СІАТ-АК, %

Чутливість, %

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СІАТ-АК та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >15,13 |
| Чутливість | 78,90 |
| Специфічність | 92,50 |
| Площа під ROC-кривою | 0,828 |
| Стандартна похибка | 0,0660 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,707-0,914 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 7.6 ROC‑крива взаємозв’язку між СІАТ-АК та розвитком серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

ROC-аналіз продемонстрував, що рівень 11-дТхВ2 у сечі виявив предикторні властивості щодо розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС при його рівні ≥ 79,70 нг / ммоль креатиніну з урахуванням чутливості (75,00 %) і специфічності (86,67 %) (рис. 7.7).

****

Чутливість: 75,0%

Специфічність: 86,7%

11-дТхВ2≥79,7нг/ммоль креатиніну

11-дТхВ2, нг/ммоль креатиніну

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між СІАТ-АК та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >79,70 |
| Чутливість | 75,00 |
| Специфічність | 86,67 |
| Площа під ROC-кривою | 0,845 |
| Стандартна похибка | 0,0536 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,726-0,927 |
| Рівень значимості, р | <0,0001 |

Рис. 7.7 ROC‑крива взаємозв’язку між рівнем 11-дТхВ2 у сечі та розвитком серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

Криві виживання Каплана-Мейера, що відображають досягнення комбінованої точки в залежності від кількості тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 демострують, що виживання пацієнтів з кількістю тромбоцитів ≥ 274,00×109 / л, СОТ ≥ 8,10 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, 11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну було за логранговим критерієм достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з кількістю тромбоцитів < 274,00×109/л, СОТ < 8,10 fL, СІАТ‑АДФ < 60,71 %, СІАТ‑АК < 15,13 %, 11-дТхВ2 < 79,70 нг/ммоль креатиніну, відповідно (p<0,0001) (рис.7.8-7.12).



F-критерій Кокса: T1=18,86, T2 = 6,14, F (22,26)=3,63, p=0,00104

Лог-ранковий критерій: WW=-6,54, Sum=21,33, Var=4,60,

Test statistic= -3,05, p=0,0023

Рис. 7.8 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу з кількістю тромбоцитів > 274,00×109/л та кількістю тромбоцитів < 274,00×109/л



F-критерій Кокса: T1=10,50, T2=14,50, F (2,46)=16,66, p<0,0001

Лог-ранковий критерій: WW=-8,58, Sum=21,33, Var=4,86,

Test statistic= -3,89, p=0,0001

Рис. 7.9 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу з СОТ > 8,10 fL та СОТ < 8,10 fL



F-критерій Кокса: T1=15,38, T2=9,62, F(10,38)=6,08, p<0,0001

Лог-ранковий критерій: WW= -9,16, Sum=21,33, Var=5,38

Test statistic= -3,95, p<0,0001

Рис. 7.10 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу у хворих з СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та СІАТ‑АДФ < 60,71 %



F-критерій Кокса: T1=22,17, T2=2,83, F(26,22)=6,62, p<0,0001

Лог-ранковий критерій WW= -7,86, Sum=21,33, Var=3,52

Test statistic= -4,19, p<0,0001

Рис. 7.11 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу у хворих з СІАТ-АК ≥ 15,13 % та СІАТ‑АК < 15,13 %



F-критерій Кокса: T1=18,69, T2=6,31, F (18,30)=4,93, p<0,0001

Лог-ранковий критерій WW= -8,50, Sum=21,27, Var=4,89

Test statistic= -3,84, p=0,0001

Рис. 7.12 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих ІХС після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу у хворих з рівнем 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі < 79,70 нг/ммоль креатиніну

Як вже зазначалось у розділі 5, антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів рекомендується оцінювати за ЗРТ з використанням різних тестів агрегатометрії [12, 13]. Порогові величини ЗРТ визначаються за допомогою проведення ROC-аналізу взаємозв’язків серцево‑судинних подій, які виникли у хворих при прийомі антиагрегантів, та показниками ЗРТ. Висока ЗРТ у відповідь на прийом антитромбоцитарних препаратів вказує або на низьку чутливість до антиагрегантів, або на високу вихідну реактивність тромбоцитів [13, 14]. Наявність високої ЗРТ у відповідь на прийом антиагрегантів може підвищити прогнозування серцево-судинного ризику та полегшити персоналізацію антитромбоцитарної терапії [13, 147].

Порівняльний аналіз поширеності високої ЗРТ на прийом клопідогрелю (критерій високої ЗРТ за СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %), ЗРТ на прийом АСК (критерій високої ЗРТ за СІАТ-АК ≥ 15,13 % та / або рівнем 11‑дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну) та подвійної високої ЗРТ на АСК і клопідогрель при прийомі ПАТТ у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС показав, що у групі хворих з ЦД 2 типу, у яких розвинулись серцево-судинні події, частка пацієнтів з високою ЗРТ на клопідогрель та ЗРТ на АСК була значно більшою, ніж серед хворих з ЦД 2 типу без подій, окремо за кожним критерієм (за СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК, рівнем 11-дТхВ2 у сечі) (р<0,0001). Та найбільш суттєві розбіжності між хворими з серцево-судинними подіями та без подій виявились при порівнянні зустрічаємості комбінованої високої ЗРТ на клопідогрель і АСК (р<0,0001). Серед хворих без кардіоваскулярних подій не відзначено жодного пацієнта з подвійною високою ЗРТ, тоді як у групі хворих з подіями частка хворих з подвійною високою ЗРТ за СІАТ-АДФ і СІАТ-АК та СІАТ‑АДФ і 11-дТхВ2 у сечі склала 58,33 % та 45,83 %, відповідно (таблиця 7.4). Це свідчить про те, що подвійна висока ЗРТ на клопідогрель і АСК є найбільш специфічним маркером несприятливого перебігу у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС.

Таблиця 7.4

Висока ЗРТ-К, ЗРТ-АСК та подвійна висока ЗРТ на клопідогрель і АСК у хворих після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі ПАТТ в залежності від виникнення повторних серцево-судинних подій

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Критерії високої ЗРТ | З серцево-судинними подіями  (n=24) | Без серцево-судинних подій  (n=35) | p |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % | 79,17 %  (n=19) | 20,00 %  (n=7) | р<0,0001 |
| СІАТ-АК ≥ 10,87 % | 75,00 %  (n=18) | 11,43 %  (n=4) | р<0,0001 |
| 11-дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну | 62,50 %  (n=15) | 14,29 %  (n=5) | р<0,0001 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  СІАТ-АК ≥ 10,87 % | 58,33 %  (n=14) | 0,00 %  (n=0) | р<0,0001 |
| СІАТ-АДФ ≥ 60,71 % та  11-дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну | 45,83 %  (n=11) | 0,00 %  (n=0) | р<0,0001 |

На теперішній час дані щодо прогностичної значущості високої ЗРТ на прийом антиагрегантів при ГКС неоднозначні, через застосування різних методів оцінки функції тромбоцитів у різні терміни після ГКС [180, 211, 109]. Результати проведеного нами дослідження свідчать, що висока ЗРТ на клопідогрель і ЗРТ на АСК, досліджувана за допомогою світлової трансмісійної агрегатометрії з використанням у якості індукторів АДФ та АК і за рівнем 11-дТхВ2 у сечі, відповідно, а також подвійна висока ЗРТ на клопідогрель і АСК через 4-6 тижнів після ГКС можуть бути предикторами, що визначають більшу частоту повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу на протязі 12 місяців. Висока ЗРТ із значенням ЗРТ‑АДФ ≥ 60,71 %, ЗРТ-АК ≥ 15,13 %, 11‑дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну у хворих з ЦД 2 типу на 4-6 тижні після перенесеного ГКС асоціюється із зростанням ризику розвитку повторних серцево-судинних подій.

Вважається, що однією з важливих причин високої ЗРТ при прийомі ПАТТ може бути ХХН [193, 194]. ХХН є загальною супутньою патологією пацієнтів з ССЗ, особливо у поєднанні з ЦД 2 типу [193]. Ознакою ХХН є зниження ШКФ < 60 мл / хв. / 1,73 м2, яке асоціюється з підвищеним ризиком виникнення повторних серцево-судинних подій та кровотеч у пацієнтів з ЦД 2 типу та ЧКВ [193-195, 33]. [Baber U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baber%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26056248). та співав., на підставі субаналізу даних регістру ADAPT‑DES, показали, що зниження ШКФ є лише одним із факторів ризику розвитку високої ЗРТ на прийом клопідогрелю, а висока ЗРТ може призвести до збільшення ризику ішемічних та геморагічних подій незалежно від ступеня хронічної ниркової недостатності [196]. Проте, є дані, що зниження ШКФ у хворих з ХХН після ЧКВ при прийомі клопідогрелю не впливала на ЗРТ та ефективність антитромбоцитарної терапії [31, 197, 198]. Отже, дані стосовно предикторних властивостей ШКФ та її впливу на ЗРТ при прийомі ПАТТ суперечливі.

Одним із маркерів ранньої дисфункції нирок є цистатин С [199, 200]. За результатами багатьох досліджень було встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу рівень цистатину С у сироватці крові є більше чутливим маркером ранньої дисфункції нирок, коли значення ШКФ ще нормальні або підвищені, ніж креатинін [202-205]. Також існують дані, що цистатин С є незалежним предиктором виникнення атеротромботичних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС та ЧКВ, навіть при збереженій функції нирок [32]. Доведено, що цистатин С асоціюється з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу без ССЗ [33-35]. Тому, вивчення предикторних властивостей цистатину С стосовно перебігу ІХС у хворих на ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС становить безперечний інтерес.

У нашому дослідженні ми проаналізували перебіг ІХС у хворих на ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС у залежності від функціонального стану нирок і зв’язок морфофункціональних показників з ШКФ та цистатином С у хворих після ГКС при прийомі ПАТТ.

Рівень цистатину С у групі хворих після ГКС та ЦД 2 типу був значно вищим, у порівнянні з хворими без ЦД та особами групи контролю (р<0,001). У хворих після ГКС без ЦД рівень цистатину С, хоча і був дещо вищим, ніж у групі контролю, однак відмінності були недостовірні (р>0,05) (таблиця 7.5).

Таблиця 7.5

Порівняння показники функції нирок обстежених груп хворих (M±m)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| п/н,  № | Групи хворих | Цистатин С, нг/мл | ШКФ **(**CKD-EPI),  мл/хв/1,73 м2 | МАУ, мг/добу |
| 1 | Через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу (n=59) | 2057,69±107,56 | 74,90±1,63 | 65,66±7,02 |
| 2 | Через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД (n=29) | 1376,57 ± 81,11 | 79,86±2,81 | 9,78±1,29 |
| 3 | Група контролю (n=15) | 1236,41±77,91 | 88,84±2,96 | 2,46±0,40 |
| р | р1-2  р1-3  р2-3 | <0,0001  <0,0001  >0,05 | >0,05  <0,001  <0,05 | <0,0001  <0,0001  <0,0001 |

Достовірних відмінностей у ШКФ між групами пацієнтів після ГКС в залежності від наявності ЦД 2 типу виявлено не було (р>0,05). У хворих після ГКС, як з ЦД 2 типу, так і без ЦД, ШКФ була значно нижчою, ніж у групі контролю (p<0,001 та p<0,05, відповідно) (див. табл. 7.5).

Мікроальбумінурія (МАУ) у хворих після ГКС з ЦД 2 типу значно перевищувала показники групи хворих без ЦД, та осіб групи контролю (p<0,001) (див. табл. 7.5).

При проведенні кореляційного аналізу взаємозв’язків показників функції нирок та тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після ГКС з ЦД 2 типу були виявлені позитивні кореляції рівню цистатину С з СОТ (r=0,38, р=0,004), СІАТ‑АДФ (r=0,29, р=0,028), СІАТ-АК (r=0,27, р=0,046), рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,29, р=0,027). У хворих без ЦД таких зв'язків виявлено не було.

У хворих після ГКС без ЦД встановлено позитивний кореляційний взаємозв’язок між цистатином С та рівнем ХС ЛПНЩ (r=0,61, р=0,029).

Кореляцій ШКФ, креатиніну та МАУ з показниками тромбоцитарного гемостазу в обох групах пацієнтів після ГКС не встановлено.

Отримані нами результати частково узгоджуються з дослідженням De Servi S., де було показано, що рівень цистатину С у пацієнтів з ГКС був підвищений не тільки у гостру фазу, але залишався таким же ще протягом 6 тижнів після ГКС, на відміну від тропоніну Т, високочутливого С‑реактивного білку, інтерлейкіну-6 та N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду [22]. Згідно з результатами нашого дослідження, рівень цистатину С через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС був достовірно вищий тільки у хворих з ЦД 2 типу. А у пацієнтів без ЦД рівень цистатину С хоча і був більший, ніж у групі контролю, однак відмінності між ними були недостовірні.

Патогенетичні основи підвищення рівня цистатину С у сироватці крові і його взаємозв'язок з показниками тромбоцитарного гемостазу до кінця не зрозумілі. Цистатин С синтезується у всіх нуклеофілізованих клітинах, регулює активність цистеїнових протеіназ і відіграє роль у динамічному балансі виробництва та деградації позаклітинного матріксу. Цистатин С та його фрагменти також можуть впливати на фагоцитарну та хемотаксичну здатність нейтрофілів, бере участь у запальному процесі та регулює запальні реакції. Запалення відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу. Крім того, деградація позаклітинного матріксу та позитивна реконструкція артерій тісно пов'язані з дестабілізацією бляшки, що дозволяє припустити, що цистатин С може сприяти вразливості атеросклеротичних бляшок при ГКС [212, 213, 32].

Для визначення впливу показників функції нирок на перебіг ІХС у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС ми провели порівняльний аналіз рівнів цистатину С, креатиніну, ШКФ, МАУ в залежності від виникнення повторних серцево‑судинних подій впродовж 12 місяців спостереження.

Згідно з отриманими даними, рівень цистатину С у хворих після ГКС з ЦД 2 типу, у яких розвинулися повторні кардіоваскулярні події був достовірно вищим, ніж у хворих без подій (р<0,0001), тоді як значущих відмінностей за креатиніном, ШКФ та МАУ між цими групами не спостерігалось (р>0,05) (таблиця 7.6).

Таблиця 7.6

Показники функції нирок у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі ПАТТ в залежності від виникнення повторних серцево‑судинних подій (M±m)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | З серцево-судинними подіями  (n=24) | Без серцево-судинних подій  (n=35) | р |
| Цистатин С, нг/мл | 2642,93 ± 130,18 | 1656,38 ± 115,11 | <0,0001 |
| Креатинін, мкмоль/л | 89,38±2,42 | 88,86±1,70 | >0,05 |
| ШКФ **(**CKD-EPI),  мл/хв/1,73 м2 | 73,33±2,49 | 75,97±2,15 | >0,05 |
| МАУ, мг/добу | 71,68±12,53 | 61,56±8,22 | >0,05 |

Таким чином, у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС високі рівні цистатину С були пов’язані з розвитком повторних серцево‑судинних подій впродовж 12 місяців.

Для оцінки предикторних властивостей цистатину С ми провели ROC‑аналіз, за допомогою якого було встановлено відрізне значення цистатину С у прогнозуванні ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Рівні цистатину С за даними ROC‑аналізу вищі за 1942,62 нг/мл асоціювалися з виникненням повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС, чутливість методу склала 82,6 %, специфічність - 64,3 % (рис. 7.13).

Криві виживання Каплана-Майера, що відображають досягнення комбінованої точки в залежності від рівня цистатину С представлені на рис.7.14. Виживання пацієнтів із рівнем цистатину С > 1942,62 нг/мл було за логранговим критерієм достовірно нижче, ніж у пацієнтів з рівнем цистатину С < 1942,62 нг/мл (р<0,0001).

Отже, зростання рівня цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл у хворих на ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС асоціювалося з підвищенням ризику повторних серцево-судинних подій протягом 12 місяців.



Чутливість,%

Чутливість: 82,6%

Специфічність: 64,3%

Цистатин С: ≥1942,62 нг/мл

Чутливість, %

Специфічність, %

Специфічність,%

Характеристика ROC-кривої взаємозв’язку між цистатином С та ризиком виникнення серцево-судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу

|  |  |
| --- | --- |
| Асоційований критерій | >1942,62 |
| Чутливість | 82,6 |
| Специфічність | 64,3 |
| Площа під ROC-кривою | 0,728 |
| Стандартна похибка | 0,0732 |
| 95% Довірчий інтервал | 0,586 to 0,843 |
| Рівень значимості, р | 0,0018 |

Рис. 7.13 ROC-крива взаємозв’язку цистатину С та розвитком серцево‑судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу



F-критерій Кокса: T1 = 13,53, T2 = 11,47, F (2,46) = 27,12, p<0,0001

Лог-ранковий критерій: WW = -11,30, Sum = 21,27, Var = 5,31

Test statistic = -4,90, p<0,0001

Рис. 7.14 Криві виживання Каплана-Мейера у хворих після перенесеного ГКС з ЦД 2 типу з рівнем цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл та рівнем цистатину С < 1942,62 нг/мл

Для оцінки сукупності впливу досліджувальних факторів (клініко‑анамнестичні показники, глюкоза крові натще, HbA1c, HOMA-IR, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ІМТ, кількість тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11-дТхВ2, цистатин С, ШКФ, креатинін, ФВ ЛШ, САТ, ДАТ) на розвиток серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС нами був проведений покроковий багатофакторний регресійний аналіз, результати якого наведені у таблиці 7.7.

Чутливість,%

Отримана модель характеризувалась високим ступенем достовірності (p<0,0001) і пояснювала більше 69 % розвитку серцево-судинних подій (коефіцієнт детермінації скорегований R2=0,697162). Найбільш значимими прогностичними факторами ризику розвитку повторних серцево‑судинних подій виявились: визначення на 4-6 тижні після ГКС кількості тромбоцитів, СОТ, СІАТ‑АДФ, СІАТ‑АК, 11‑дТхВ2, цистатину С (р<0,05). Вік та ІМТ, хоча і увійшли у модель, однак їх вплив на розвиток кардіоваскулярних подій був недостовірним (р>0,05) (див. табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Залежності досліджувальних факторів від серцево-судинних подій за результатами багатофакторного регресійного аналізу у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | Бета ± стандартна помилка | B ±  стандартна помилка | p |
| СІАТ-АДФ, % | 0,21±0,09 | 0,009±0,004 | 0,022 |
| СІАТ-АК, % | 0,23±0,08 | 0,016±0,005 | 0,004 |
| 11-дTxВ2, нг/ммоль креатиніну | 0,23±0,08 | 0,003±0,001 | 0,005 |
| Вік, роки | 0,07±0,08 | 0,004±0,004 | 0,410 |
| СОТ, fL | 0,17±0,08 | 0,196±0,095 | 0,043 |
| Кількість тромбоцитів, ×109/л | 0,30±0,08 | 0,003±0,001 | 0,001 |
| Цистатин С, нг / мл | 0,29±0,08 | 0,0002±0,0001 | 0,001 |
| ІМТ, м / кг2 | -0,08±0,07 | -0,009±0,008 | 0,288 |

Розрахувавши відношення шансів для факторів, які увійшли у регресійну модель, було встановлено, що кількість тромбоцитів у 7,09 раз (ВШ 7,09; 95 % ДІ [2,05; 24,54]), СОТ у 9,26 раз (ВШ 9,26; 95 % ДІ [1,34; 64,07]), СІАТ‑АДФ у 3,10 раз (ВШ 3,10; 95 % ДІ [1,47; 6,05]), СІАТ‑АК у 6,43 раз (ВШ 6,43; 95 % ДІ [3,25; 12,70]), 11-дТхВ2 у 3,44 раз (ВШ 3,44; 95 % ДІ [1,37; 8,64]), цистатин С у 3,78 раз (ВШ 3,78; 95 % ДІ [1,51; 7,41]) підвищували ризик розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС.

Таким чином, результати нашого дослідження демонструють, що у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС реактивність тромбоцитів та рівень цистатину С були значно вищими у групі пацієнтів з серцево-судинними подіями, ніж без подій. У хворих з ЦД 2 типу після ГКС встановлені прямі кореляційні взаємозв’язки рівня цистатину С з СОТ, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК, рівнем 11-дТхВ2 у сечі. Кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С є незалежними предикторами високого ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, і зростання кількості тромбоцитів ≥ 274,00 ×10 9/ л, СОТ ≥ 8,10 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ-АК ≥ 15,13 %, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл у хворих на ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС асоціювалися з підвищенням ризику повторних серцево-судинних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

Основний зміст цього розділу дисертаційної роботи відображено у наступних публікаціях здобувача:

1. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів та повторні серцево‑судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії після перенесеного гострого коронарного синдрому. / С. А. Серік, Т. Г.Оврах, Т. О. Ченчик // «East European Scientific Journal». – 2016. – Vol.13, № 9. – Р. 37‑43. (*Здобувачу належить клінічне спостереження пацієнтів, аналіз отриманих результатів, написання статті та підготовка її до друку*).
2. Ovrakh T. G. Cistatina C e piastrine emostasi nei pazienti con malattia coronarica e diabete di tipo 2 doppia terapia antiaggregante dopo sindrome coronarica acuta / S. A. Serik, T. G. Ovrakh // Italian Science Review. – 2016. – Vol. 34, № 1. ‑ P. 117‑122. (*Здобувачем сформовані групи, проведено клінічне обстеження пацієнтів, проведено аналіз та узагальнення отриманих даних, статистична обробка даних, підготовка статті до друку).*
3. Пат. України №115077u**,** МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому / Оврах Т.Г., Серік С.А.**;** заявник Державна Установа «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». – заявка №u2017 00585;заявлено 23.01.2017; опубл. 27.03.2017, Бюл. № 6. *(Здобувачем запропоновано ідею, проведене клінічне* *обстеження пацієнтів, аналіз і узагальнення результатів, розроблено та оформлено заявку до розгляду БРіВ).*
4. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів у відповідь на клопідогрель та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу після гострого коронарного синдрому при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії / С. А. Серік, Т. Г.Оврах, Т. О.Ченчик, Т. М. Бондар, Т. І. Кліменко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегія профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». – Харків, 4 листопада 2016 р. – С. 197. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
5. Оврах Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа при двойной антитромбоцитарной терапии. **/** Т. Г. Оврах , С. А. Серик, Т. Н. Бондарь, Т. А. Ченчик, Т. И. Клименко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Додаток 4, Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2014 р. – С. 60-61. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
6. Оврах Т. Г. Взаимосвязь цистатина С и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии **/** С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Матеріали VІІI науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини». – Вінниця, 09-10 листопада 2015 р. – С. 229‑231. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
7. Оврах Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и уровень цистатина С у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после острого коронарного синдрома **/** С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями». – Харків, 5 листопада 2015 р. – С. 254. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
8. Оврах Т. Г. Роль цистатина С в развитие кардиоваскулярных событий у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа после перенесенного ОКС при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3, Матеріали ХVІІ Національного конгресу України, Київ, 21‑23 вересня 2016 р. – С. 142-143. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*
9. Оврах Т. Г. Прогностическое значение цистатина С и скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутгє». – Харків, 20 квітня 2017 р. – С. 209. *(Здобувач здійснила набір хворих та спостереження за ними, узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

**АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проблема смертності та розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ІХС після ГКС, особливо при її поєднанні з ЦД 2 типу, продовжує залишатися однією із актуальних та пріоритетних у сучасній медицині [1, 2].

Вважається, що причиною високої серцево-судинної захворюваності і смертності хворих на ЦД 2 типу є притаманний їм атеротромботичний стан, найважливішим чинником розвитку якого є гіперреактивність тромбоцитів [3]. Застосування антиагрегантів в лікуванні хворих на ГКС є одним з провідних направлень у боротьбі з атеротромбозом. Але, в дослідженнях CURE, CREDO, TRITON-TIMI 38, TRILOGY ACS, PLATO було продемонстровано, що незважаючи на прийом ПАТТ ризик виникнення смерті та повторних серцево-судинних подій після ГКС у хворих на ЦД 2 типу залишається дуже високим [2,4,5].

У якості ймовірних причин недостатньої клінічної ефективності антиагрегантів розглядається багато факторів, які призводять до гіперактивації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу, серед яких, у першу чергу, є гіперглікемія, інсулінорезистентність, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, ожиріння, дисліпідемія та безпосередньо клітинні порушення тромбоцитів [6, 7]. Проте, результати клінічних досліджень, щодо ролі кожного з цих чинників в активації тромбоцитів у хворих на ЦД 2 типу після ГКС, суперечливі і потребують подальшого уточнення [8, 9]. З іншого боку, ці ж чинники розглядаються як безпосередні причини недостатньої антиагрегаційної дії АСК та інгібіторів P2Y12‑рецепторів (у першу чергу клопідогрелю) [7, 10, 11].

На думку експертів, антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів рекомендується оцінювати за ЗРТ з використанням різних тестів агрегатометрії [12, 13]. Висока ЗРТ у відповідь на прийом антитромбоцитарних препаратів вказує або на низьку чутливість до антиагрегантів, або на високу вихідну реактивність тромбоцитів [13, 14]. Проте, «чутливість» оцінюється за результатами функціональної активності тромбоцитів хворих до та після прийому антитромбоцитарних препаратів, що нездійсненно та недоцільно при ГКС, так само, як і вимір базової реактивності тромбоцитів [13].

Висока ЗРТ-АСК та, особливо, ЗРТ-К серед хворих на ЦД 2 типу зустрічається значно частіше, ніж серед хворих без нього, і асоціюється з високим ризиком повторних ішемічних подій [10, 11, 14, 15]. Але це уявлення базується на дослідженнях, проведених серед хворих на стабільну ІХС, при чому ЗРТ у цих дослідженнях оцінювалась при застосуванні монотерапії АСК. У разі ПАТТ, у тому числі після стентування, реактивність тромбоцитів оцінювалась лише за ЗРТ-К, але ці результати залишаються суперечливими [16, 17]. У той же час, пацієнти з ГКС мають більшу, ніж хворі на стабільну стенокардію, реактивність тромбоцитів, яка зберігається після початкової стабілізації [18]. А це може впливати на клінічні виходи ГКС незалежно від інших факторів кардіоваскулярного ризику [19].

У хворих на ЦД 2 типу ймовірними причинами високої ЗРТ при прийомі АСК та клопідогрелю, окрім згаданих вище факторів, що призводять до активації тромбоцитів, є: похилий вік, порушення функції нирок, зниження систолічної функції ЛШ, запалення, захворювання, при яких порушується всмоктування препарату в шлунку або метаболізм в печінці, генетичні (поліморфізм та мутація генів), активація тромбоцитів через інші шляхи, конкурентна взаємодія з іншими препаратами, недостатня прихильність пацієнтів до лікування [20, 21].

При прийомі клопідогрелю особливо важливо враховувати його взаємодію з препаратами, які метаболізуються через систему цитохрому Р450. Ензими цієї системи можуть призводити до уповільнення синтезу активного метаболіту клопідогрелю і бути одним із можливих чинників, який веде до високої ЗРТ [15, 22]. Серед препаратів, на взаємодію яких слід звертати увагу при прийомі клопідогрелю, особливе місце відводиться інгібіторам гідроксиметилгутарил коензим-А редуктази (статинам). Відповідно до сучасних настанов, хворим на ГКС разом з антитромбоцитарними препаратами призначаються статини, такі, як аторвастатин або розувастатин. Початкові дослідження демонстрували, що прийом аторвастатину, який метаболізується CYP3A4, може зменшувати антиагрегаційну дію клопідогрелю [23, 24]. Пізніше з’явились дані про те, що і розувастатин у хворих після ГКС і ЧКВ може впливати на метаболізм клопідогрелю та призводити до високої ЗРТ-К [25, 26]. Розувастатин, на відміну від інших водорозчинних статинів, метаболізується не тільки за допомогою CYP2С9, але і CYP2С19, який так само, як і CYP3A4, займає важливе місце у метаболізмі клопідогрелю [22, 27]. Також є дані, які вказують на відсутність залежності агрегаційної активності тромбоцитів від використовуваного статину при прийомі клопідогрелю [28, 29]. Однак, у пацієнтів з ІХС та ЦД 2 типу після перенесеного ГКС докази, щодо впливу розувастатину та аторвастатину на антиагрегаційні ефекти клопідогрелю при довготривалому прийомі ПАТТ поки що відсутні.

Для стратифікації ризику хворих на ГКС використовуються різні біомаркери, у тому числі показники функції нирок [30, 31]. Одним з таких біомаркерів є цистатин С. Згідно з даними деяких досліджень, цистатин С є не тільки маркером ранньої дисфункції нирок, але і незалежним предиктором виникнення атеротромботичних подій у пацієнтів, які перенесли ГКС та ЧКВ [32]. Окрім цього, доведена роль цистатину С і в розвитку кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу без ССЗ [33-35]. Проте, дані, щодо предикторних властивостей цистатину С стосовно перебігу ГКС у хворих на ЦД 2 типу поки що відсутні.

Таким чином, фактори, що сприяють гіперреактивності тромбоцитів, зменшують антиагрегаційну ефективність антитромбоцитарних препаратів і за рахунок чого можуть впливати на прогноз хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС, залишаються остаточно невизначеними. На сьогоднішній день, дані, щодо прогностичного значення ЗРТ при ГКС неоднозначні, а у хворих з ЦД 2 типу взагалі не вивчалось. Це диктує необхідність подальших досліджень з вивчення механізмів підвищення реактивності тромбоцитів при прийомі АСК та клопідогрелю у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС, визначення порогових значень ЗРТ для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком виникнення повторних серцево‑судинних подій та розробці нових обґрунтованих методів їх прогнозування і попередження підвищення ЗРТ у цієї групи хворих. Цьому і присвячена представлена робота.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування та прогнозування повторних кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС на підставі вивчення морфофункціональних властивостей тромбоцитів в динаміці ПАТТ.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання дослідження: визначити особливості морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС; дослідити вплив метаболічних чинників (гіперглікемії, інсулінорезистентності, дисліпідемії) на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС; оцінити ЗРТ у відповідь на прийом АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ у хворих після перенесеного ГКС при поєднанні ІХС з ЦД 2 типу у динаміці 12 місяців спостереження; порівняти вплив розувастатину та аторвастатину на ЗРТ при прийомі ПАТТ впродовж 12 місяців у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС; визначити взаємозв’язки показників тромбоцитарного гемостазу та функціонального стану нирок (креатиніну, ШКФ та цистатину С) і встановити їх значимість для прогнозування перебігу ІХС у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС.

Відповідно до мети та задач дослідження проведено комплексне обстеження 128 хворих на ІХС, що знаходилися на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні ішемічної хвороби серця Державної Установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», з них 88 хворих, які за 4-6 тижнів до включення у дослідження перенесли ГКС (нестабільну стенокардію, ІМ без елевації сегменту ST, ІМ з елевацією сегменту ST) та 40 хворих із стабільними формами ІХС. У групу контролю увійшло 15 здорових осіб.

Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 18 років та більше 80 років; перенесений ГКС (ІМ чи нестабільна стенокардія) менше ніж за 4 тижні або більше ніж 6 тижнів ‑ 12 місяців до включення у дослідження; аорто-коронарне шунтування чи ЧКВ менше ніж за 4 тижні або більше ніж 6 тижнів – 12 місяців до включення у дослідження; серцева недостатність (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ менше 40 %), IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, та II Б стадії; гострий перикардит; міокардит; кардіоміопатії; розшаровуюча аневризма аорти; важкі порушення ритму та провідності (фібриляція-тріпотіння передсердь, екстрасистолічна аритмія високих градацій по Лауну, АВ- блокада, СА‑блокада, слабкість синусового вузла); вроджені та набуті гемодинамічно значущі вади серця; резистентна артеріальна гіпертензія; гострий ішемічний та/або геморагічний інсульт; ревматизм та інші системні захворювання; тяжкі хронічні захворювання нирок (креатинін понад 300 мкмоль/л, з розрахованою швидкістю клубочковою фільтрацією (ШКФ) за формулою CKD-EPI менш ніж 30 мл/хв/1,73м2); тяжкі хронічні захворювання печінки; хронічні обструктивні захворювання легень; первинна ідіопатична легенева гіпертензія; онкологічні захворювання та інші захворювання з поганим прогнозом, що ймовірно зменшують тривалість життя протягом наступних 12 місяців; захворювання крові; пацієнти, що отримують або яким показаний прийом антикоагулянтів, тікагрелору або прасугрелю.

Діагноз ІХС було встановлено згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів 2013 року та критеріїв, рекомендованих Європейським товариством кардіологів і комітетом експертів ВОЗ у 2013 році. Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», затверджений наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 року.

Пацієнтів було розподілено на чотири групи в залежності від наявності у них ЦД 2 типу: у 1-у групу (основну) увійшло 59 хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС, у 2-у групу (порівняння) – 29 хворих на ІХС без ЦД після ГКС, у 3-ю групу (порівняння) – 20 хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу, у 4-у групу (порівняння) – 20 хворих на стабільну ІХС без ЦД. До групи контролю увійшло 15 практично здорових осіб.

Обстеження проводили у декілька етапів: I етап (при включенні до дослідження) – через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС, на якому всім пацієнтам проводили ретельний аналіз скарг, збір анамнезу, антропометричне дослідження (визначення росту, маси тіла та розрахунок індексу маси тіла (ІМТ)), електрокардіографію, ехокардіоскопію, відбір крові для визначення обов’язкових (загального холестерину і фракцій, глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну, інсуліну, з розрахунком індексу НОМА-IR, клінічного аналізу крові з оцінкою тромбоцитограми, креатиніну сироватки крові з розрахунком ШКФ за формулою CKD-EPI) та додаткових параметрів (цистатину С, АДФ‑індукованої та АК‑індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі).

На II етапі, через 6 місяців після перенесеного ГКС, пацієнтам з ІХС та ЦД 2 типу після перенесеного ГКС (основної групи) проводили оцінку показників антропометрії з обчислюванням ІМТ, ехокардіоскопії, клініко‑лабараторних даних (показників ліпідного та глюкометаболічного обмінів, тромбоцитограми, функції нирок, цистатину С, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі), кінцевих точок.

На III етапі, через 12 місяців після перенесеного ГКС, обстеження хворих основної групи включало: оцінку показників антропометрії з розрахунком ІМТ, ехокардіоскопії, клініко-лабараторних даних (ліпідного та глюкометаболічного обміну, тромбоцитограми, функції нирок, АДФ-індукованої та АК-індукованої агрегації тромбоцитів, 11-дТхВ2 у сечі), кінцевих точок.

Період спостереження за пацієнтами склав 11 місяців. Комбінована кінцева точка була визначена як серцево-судинна смерть, розвиток ІМ, нестабільної стенокардії, інсульту, реваскуляризація міокарда.

Серед обстежених 1-ої групи (основної) було 40 чоловіків (67,80 %) та 19 жінок (32,20 %). Вік хворих даної групи коливався у межах 37‑76 років, середній вік становив (58,37±1,16) років. У 2-у групу (порівняння) увійшли 22 чоловіка (75,86 %) та 7 жінок (24,14%). Вік хворих був у межах 34-73 років, середній вік склав (53,24±1,87) років. У 3-ій групі (порівняння) було 12 чоловіків (60,00 %) та 8 жінок (40,00 %). Вік пацієнтів даної групи коливався у межах 47-76 років, середній вік склав (61,19±1,87) років. 4-у групу (порівняння) склали 15 чоловіків (75,00 %) та 5 жінок (25,00 %). Вік хворих даної групи коливався у межах 44-70 років, середній вік склав (58,83±1,65) років. До групи контролю увійшло 8 чоловіків (53,33%) та 7 жінок (47,66%), середній вік склав (53,00±2,96) років.

ІМТ 1-ої групи склав (32,42±0,77) кг/м2, 2-ої групи – (30,36±1,24) кг/м2, 3‑ої групи – (32,85±1,13) кг/м2 , 4-ої групи – (30,05±0,92) кг/м2, групи контролю – (28,64±1,81) кг/м2.

Таким чином, у дослідження було залучено достатню кількість хворих. Після проведення ретельного аналізу сформованих груп було зроблено висновок, що вибірки були репрезентативними, не відрізднялись за віковим, гендерним складом та показниками ІМТ (p>0,05).

Основна група хворих (1 група) після ГКС у поєднані з ЦД 2 типу достовірно не відрізнялась від пацієнтів 2 групи (порівняння) за анамнестичними даними, такими, як куріння, за кількістю хворих з сімейним анамнезом ранньої ІХС, з постінфарктним кардіосклерозом більше ніж 12 місяців давнини, з гіпертонічною хворобою, за тривалістю ІХС, за функціональним класом серцевої недостатності, ФВ ЛШ. У 1-ій та 2-ій групах частки хворих, які мала за індексну подію ІМ з елевацією сегменту ST, без елевації сегменту ST, нестабільну стенокардію та кількістю хворих, яким було виконане первинне ЧКВ, були співставними (р>0,05). При порівнянні основної групи (1 групи) хворих після ГКС з ЦД 2 типу з групами порівняння (3-4 групами) хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу та без ЦД не було встановлено статистично значимих розбіжностей за часткою хворих, які курили, за кількістю хворих з сімейним анамнезом ранньої ІХС, з гіпертонічною хворобою, за тривалістю ІХС, за функціональним класом серцевої недостатності, ФВ ЛШ (р>0,05). Пацієнти з 3-ої та 4-ої групи мали достовірно більше хворих, у яких в анамнезі реєструвався перенесений інфаркт міокарду більше ніж 12 місяців давнини, ніж хворі основної групи (1 групи) (р<0,05).

Усі хворі на ІХС, окрім антитромбоцитарних препаратів, отримували стандартну терапію: статини (хворі 1 та 2 групи приймали аторвастатин у дозі 40‑80 мг на добу чи розувастатин у дозі 20-40 мг на добу, 3-4 групи порівняння – аторвастатин у дозі 10-40 мг на добу чи розувастатин у дозі 10‑20 мг на добу), блокатори бета-адренорецепторів (бісопролол 2,5-10 мг, небівалол 2,5-5 мг, карведілол 12,5‑50 мг на добу), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (раміприл 2,5-10 мг, лізіноприл 2,5-20 мг, еналапріл 5-40 мг на добу) чи антагоністи рецепторів до ангіотензину II (валсартан 40-320 мг), антагоністи кальцію (амлодипін 2,5‑10 мг, лерканідипін 10‑20 мг на добу), діуретини (торасемід 2,5-10 мг, гідрохлортіазид 12,5-25 мг, індапамід 1,5-2,5 мг на добу), інгібітори протонової помпи (пантопразол 20-40 мг на добу), за необхідністю нітрати. Усі хворі з ЦД 2 типу отримували метформін в дозах 500-2000 мг на добу або комбінацію препаратів сульфанілсечовини (гліклазид MR у дозі 30-60 мг на добу або глімепірид у дозі 1-3 мг на добу) з метформіном.

Згідно дизайну дослідження, пацієнти 1-ої групи (основної) були розділені на підгрупи, у залежності від типу статина, який вони приймали (аторвастатин чи розувастатин). До 1-ої підгрупи увійшло 30 хворих, які приймали розувастатин у дозі 20‑40 мг/добу, до 2-ої підгрупи – 29 хворих, які приймали аторвастатин у дозі 40-80 мг/добу. Через 6 місяців після ГКС 13 пацієнтів 1-ої підгрупи продовжили приймати розувастатин (1а група), а 17 хворих перейшли на прийом аторвастатину у дозі 40-80 мг/добу (1б група). 12 пацієнтів із 2-ої підгрупи продовжили прийом аторвастатину (2а група), а 17 хворих перейшли на прийом розувастатину у дозі 20-40 мг/добу (2б група).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакетів статистичних програми «STATISTICA for Windows 6.0» (GRDKR-JFFPD-B34B-3GBV9‑QTTHJ серійний № X12-53766), Medcalc 15.8. Обчислювали середню величину (М) та стандартну похибку середнього (m). Достовірність отриманих даних встановлювали за допомогою t-критерію Ст’юдента. Розходження між порівнюваними показниками визнавались достовірними, якщо значення достовірності було більше або дорівнювало 95 % (р<0,05). Взаємозв’язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Наявність зв’язку вважалася статистично підтвердженою, якщо значимість коефіцієнта кореляції приймала значення менше або рівне 0,05. Використовували також непараметричні таблиці спряженості з обчисленням критерію χ2. Для виявлення зв’язку між показниками, що вивчали, проводили багатофакторний регресійний аналіз. Для реалізації математичної моделі прогнозування використовували метод логістичної регресії та ROC (Receiver Operating Characteristic) аналіз. Для аналізу розвитку серцево-судинних ускладнень було використано процедуру Каплана-Мейера. Для розрахунку кривих Каплана-Мейера використовували комбіновану кінцеву точку, що включала серцево-судинну смерть, повторний ІМ, нестабільну стенокардію, інсульт, реваскуляризацію міокарда.

При порівнянні показників тромбоцитограми у хворих через 4-6 тижнів після ГКС виявлено, що у групі пацієнтів з ЦД 2 типу кількість тромбоцитів, СОТ та ВШРТО були достовірно вищими, ніж у групі хворих без ЦД (p<0,05). Достовірних відмінностей у показниках СОТ, ВШРТО та кількістю тромбоцитів між групами хворих через 4-6 тижнів після ГКС і із стабільною ІХС знайдено не було, як з ЦД 2 типу, так і без ЦД (р>0,05). У групах хворих зі стабільною ІХС кількість тромбоцитів та СОТ у пацієнтів з ЦД 2 типу були достовірно вищими, ніж у хворих без ЦД (p<0,01 та p<0,001, відповідно), а за ВШРТО достовірних відмінностей виявлено не було (р>0,05). Кількість тромбоцитів та СОТ у хворих ЦД 2 типу, як після ГКС, так і на стабільну ІХС були значно більшими, ніж у контрольній групі (p<0,05), а ВШРТО не відрізнявся (р>0,05). А між хворими без ЦД, як після ГКС, так і зі стабільною ІХС, і особами контрольної групи достовірних відмінностей за жодним з цих показників не виявлено (р>0,05).

При порівнянні показників функціональної активності тромбоцитів у хворих через 4-6 тижнів після ГКС в залежності від наявності ЦД 2 типу нами було встановлено, у хворих на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС показники агрегаційної активності тромбоцитів індукованої АДФ і АК та синтез тромбоксану були достовірно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05), що свідчить про більшу реактивність тромбоцитів. Проте, у хворих через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС показники АДФ‑індукованої агрегації тромбоцитів були значно нижчі, порівняно з групою пацієнтів на стабільну ІХС, як з ЦД 2 типу, так і без нього (p<0,05), а розбіжностей у показниках АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та рівнях 11‑дТхВ2 у сечі між цими групами хворих не встановлено (p>0,05). Кореляційний аналіз показав, що у групі хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу встановлено прямий кореляційний зв’язок між СІАТ‑АК та 11‑дТхВ2 (r=0,35, р=0,007), тоді як у хворих без ЦД даних кореляцій не відмічалось. У хворих через 4-6 тижнів після ГКС без ЦД виявлено кореляційний зв'язок між СІАТ-АК та СІАТ-АДФ (r=0,50, р=0,007). У групі хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу встановлено прямий кореляційний зв’язок між СІАТ‑АК та 11‑дТхВ2 (r=0,53, р=0,014), тоді як у хворих без ЦД кореляцій між показниками агрегаційної активності тромбоцитів не встановлено.

Таким чином, проаналізувавши результати дослідження морфофункціонального стану тромбоцитів у хворих на ІХС, нами було встановлено, що хворі з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесенного ГКС мають більшу кількість тромбоцитів, підвищенний об’єм тромбоцитів та ВШРТО, ніж хворі без ЦД, що вказує на прискорений обіг тромбоцитів та підвищений рівень циркулюючих незрілих тромбоцитів. Агрегаційна активність тромбоцитів, індукована АДФ і АК, та рівень 11-дТхВ2 у сечі у цієї категорії хворих значно більші, ніж у хворих без ЦД.

При аналізі взаємозв’язків між показниками тромбоцитарного гемостазу, з одного боку, та показниками вуглеводного та ліпідного обміну, з іншого, у групі хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу були встановлені кореляційні зв’язки між рівнем глюкози крові натще та СОТ (r=0,33, р=0,043), HbA1с та СОТ (r=0,35, р=0,045), ХС ЛПНЩ та СОТ (r=0,61, р=0,03), HbA1ста 11‑дТхВ2 (r=0,39, р=0,042), індексом НОМА‑IR і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,31, р<0,0001), інсуліном і рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,22, р=0,005), ХС ЛПВЩ та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі (r=-0,30, р<0,0001). У хворих без ЦД після ГКС та на стабільну ІХС кореляційних взаємозв’язків між показниками глюкози крові натще, HbA1c, інсуліном, індексом HOMA-IR та показниками тромбоцитарного гемостазу не виявлено. У цих групах пацієнтів встановлені прямі кореляційні зв'язки між ТГ та кількістю тромбоцитів (r=0,50, р=0,017) і (r=0,69, р=0,005), відповідно. У пацієнтів на стабільну ІХС з ЦД 2 типу виявлено прямий кореляційний зв’язок між ЗХС та СІАТ‑АДФ (r=0,67, р=0,009).

Таким чином, встановлені нами прямі статистично значущі кореляції між рівнем рівнем глюкози крові натще та СОТ, HbA1с та СОТ, індексом НОМА‑IR і СОТ, ХС ЛПНЩ та СОТ, HbA1ста 11‑дТхВ2, індексом НОМА‑IR і рівнем 11‑дТхВ2 у сечі, інсуліном і рівнем 11-дТхВ2 у сечі, ХС ЛПВЩ та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі, можуть свідчити про стимулюючий вплив гіперглікемії, інсулінорезистентності та гіперхолестеринемії на активність тромбоцитарного гемостазу у хворих на ІХС з ЦД 2 типу після нещодавно перенесеного ГКС, порівняно з хворими без ЦД, де таких взаємозв’язків виявлено не було.

Виходячи з того, що у групах хворих на стабільну ІХС з ЦД 2 типу не було знайдено взаємозв’язків між показниками тромбоцитарного гемостазу з HbA1с, індексом НОМА-IR, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, можна припустити, що інсулінорезистентність та дисліпідемія, навіть на фоні цукрознижуючої, гіполіпідемічної та відповідної антитромбоцитарної терапії мають більш помітний вплив на гемостаз у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, ніж при стабільних формах ІХС.

З метою більш детального вивчення впливу гіперглікемії на морфофункціональні властивості тромбоцитів у пацієнтів з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС, нами була проведена оцінка показників тромбоцитарного гемостазу в залежності від медіани (Ме) HbA1c, яка становила 7,07 %. У результаті аналізу було встановлено, що СОТ, СІАТ‑АК та рівень 11‑дТхВ2 у сечі в групі хворих з HbA1c ≥ Ме були значно вищими, ніж у пацієнтів з HbA1c < Ме (p<0,05). Достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, ВШРТО, СІАТ‑АДФ, між цими групами не виявлено (p>0,05). При проведенні кореляційного аналізу в групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу та HbA1c < Ме були встановлені позитивні взаємозв'язки між індексом НОМА‑IR і СОТ (r=0,23, р=0,039), індексом НОМА-IR і 11-дТхВ2 (r=0,49, р<0,0001), а у пацієнтів з HbA1c ≥ Ме – між глюкозою крові натще та СОТ (r=0,48, р=0,028). Ці зв’язки можуть вказувати на те, що в умовах контрольованої глікемії інсулінорезистентність у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС є вагомим чинником, який веде до підвищення СОТ та синтезу тромбохсану А2 тромбоцитами, маркером якого є рівень 11‑дТхВ2 у сечі.

Для оцінки впливу інсулінорезистентності на морфофункціональні властивості тромбоцитів у пацієнтів після ГКС з ЦД 2 типу, група хворих з ЦД 2 типу була розділена на дві підгрупи, в залежності від Ме індексу НОМА-IR, яка склала 7,86. У 1-у підгрупу увійшло 29 пацієнтів з індексом НОМА-IR < 7,86, у 2-у підгрупу 30 пацієнтів з індексом НОМА‑IR ≥ 7,86. Встановлено, що кількість тромбоцитів у пацієнтів з НОМА‑IR ≥Ме була значно вищою, ніж у підгрупі хворих з НОМА-IR<Ме (р<0,05). Достовірних відмінностей за СОТ, ВШРТО, СІАТ-АДФ, між цими підгрупами не виявлено (р>0,05), тоді як СІАТ‑АК, рівні 11-дТхВ2 у сечі були достовірно вищими у хворих з НОМА‑IR ≥ Ме, порівняно з пацієнтами, у яких НОМА‑IR < Ме (р<0,05). При проведенні кореляційного аналізу у групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу та індексом НОМА‑IR нижчим за Ме були встановлені позитивні взаємозв'язки між індексом НОМА-IR і СОТ (r=0,52, р=0,029), а у пацієнтів з індексом НОМА-IR вищим за Ме - між рівнем глюкози крові натще і СОТ (r=0,43, р=0,031). Одержані результати свідчать про те, що у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при контролі глікемії інсулінорезистентність є вагомим фактором, який сприяє підвищенню СОТ. Але, зі збільшенням ступеня інсулінорезистентності, асоційована з нею гіперглікемія є більш значущим чинником, що сприяє підвищенню СОТ. Ці дані узгоджуються з результатами аналізу, який був проведений у хворих з ЦД 2 типу після ГКС у залежності від Ме HbA1c.

З метою встановлення особливостей впливу дисліпідемії на реактивність тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу, група хворих з ЦД 2 типу була розділена на підгрупи, у залежності від Ме рівнів ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ, які склали 1,59 ммоль/л, 0,98 ммоль/л, 1,42 ммоль/л, відповідно. При порівнянні морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме ХС ЛПНЩ встановлено, що у хворих з ЦД 2 типу і рівнем ХС ЛПНЩ ≥ Ме СОТ і СІАТ‑АК були достовірно вищими, ніж у групі пацієнтів з рівнем ХС ЛПНЩ < Ме (р<0,05). Достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, ВШРТО, СІАТ-АДФ і рівнями 11-дТхВ2 у сечі між цими групами хворих не відмічалось (р>0,05). У хворих з ЦД 2 типу і рівнем ХС ЛПВЩ < Ме 11‑дТхВ2 у сечі був достовірно вищим, ніж у групі пацієнтів з рівнем ХС ЛПВЩ ≥ Ме (р<0,05). Достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ і СІАТ-АК між цими групами хворих не спостерігалось (р>0,05). При порівнянні морфофункціональних показників тромбоцитів у хворих після ГКС з ЦД 2 типу в залежності від Ме рівню ТГ встановлено, що достовірних відмінностей за кількістю тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК і рівнями 11-дТхВ2 у сечі між групами хворих з рівнем ТГ < Ме та ТГ ≥ Ме не було (р>0,05).

Таким чином, нами встановлено, що у хворих після ГКС з ЦД 2 типу дисліпідемія, а саме підвищення рівнів ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ сприяють гіперреактивності тромбоцитів. Зростання рівнів ХС ЛПНЩ супроводжується підвищенням СОТ та СІАТ-АК, а зниження ХС ЛПВЩ ‑ підвищенням рівнів 11‑дТхВ2 у сечі.

Для визначення впливу ожиріння на морфофункціональні властивості тромбоцитів при ЦД 2 типу та ГКС, обстежених хворих було розподілено на 2 групи в залежності від ІМТ: ІМТ < 30 кг/м2 (без ожиріння) та ІМТ ≥ 30 кг/м2 (з ожирінням). За результатами аналізу нами було встановлено, що у хворих після ГКС з ЦД 2 типу та ІМТ ≥ 30 кг/м2 кількість тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК та рівні 11‑дТхВ2 у сечі достовірно не відрізнялись від групи хворих з ІМТ < 30 кг/м2 (р>0,05). Отже, наявність ожиріння у хворих після ГКС з ЦД 2 типу не впливала на гіперреактивність тромбоцитів.

У нашому дослідженні ми вперше провели аналіз змін агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС у динаміці 12 місяців прийому ПАТТ. При порівнянні показників тромбоцитограми у хворих з ЦД 2 типу після ГКС у динаміці ПАТТ нами було встановлено, що достовірної різниці між показниками СОТ, ВШРТО, кількістю тромбоцитів через 4-6 тижнів, 6 місяців та 12 місяців після ГКС не було (p>0,05). Проаналізувавши зміни функціональної активності тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС впродовж 12 місяців прийому ПАТТ, нами встановлено, що достовірної різниці між вихідними показниками ЗРТ на прийом клопідогрелю і ЗРТ на прийом АСК та через 6 місяців не було (p>0,05). Через 12 місяців відзначено зростання ЗРТ на прийом клопідогрелю, порівняно з початковим (p<0,01), у той же час ЗРТ на прийом АСК залишались незмінними (p>0,05). Для встановлення відрізних значень СІАТ-АДФ, СІАТ‑АК та рівню 11‑дТхВ2 у сечі нами був проведений ROC‑аналіз з побудовою ROC‑кривих, що дозволило визначити критерії високої ЗРТ у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ. При оцінці ефективності АСК високою вважали ЗРТ (ЗРТ-АСК) при СІАТ‑АК ≥ 15,13 % або при рівні 11‑дТхВ2 у сечі  ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну. Висока ЗРТ у відповідь на клопідогрель (ЗРТ-К) визначалась, якщо показник СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %. Проаналізувавши показники агрегатометрії хворих з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після ГКС, було встановлено, що висока ЗРТ-АСК та ЗРТ‑К серед цієї групи хворих виявлена у більшої частки пацієнтів, ніж у групі хворих без ЦД 2 типу, як за кожним з критерієм окремо, так і за їх комбінацією (р<0,05). Крім того, серед хворих після ГКС та ЦД 2 типу було значуще більше хворих з подвійною високою ЗРТ - і до АСК, і до клопідогрелю, як за комбінацією СІАТ‑АДФ і СІАТ-АК, так і за комбінацією СІАТ-АДФ та 11‑дТхВ2 (р<0,05). Звертає на себе увагу той факт, що різниця між хворими на ЦД 2 типу та без нього у частоті високої ЗРТ на прийом клопідогрелю помітно більша, ніж різниця у частоті ЗРТ на прийом АСК. Частка хворих з високою ЗРТ на прийом клопідогрелю серед хворих на ЦД 2 типу була у 4 рази більшою, ніж у групі хворих без ЦД 2 типу, досягаючи 45,76 % (р<0,001). При аналізі поширеності високої ЗРТ у хворих з ЦД 2 типу після ГКС при прийомі ПАТТ у динаміці лікування було встановлено, що через 12 місяців після ГКС кількість хворих з високою ЗРТ-АДФ при прийомі ПАТТ була значно вищою, ніж при включенні у дослідження, і досягала 66,10 % (p<0,05). Достовірних відмінностей у кількості хворих з високою ЗРТ на прийом АСК та ЗРТ на прийом обох антиагрегантів (АСК та клопідогрелю) за всіма критеріями, як через 6 місяців, так і через 12 місяців, не виявлено, порівняно з вихідною (p>0,05).

З метою визначення впливу метаболічних чинників на зростання ЗРТ‑АДФ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців прийому ПАТТ, ми провели порівняльний аналіз показників вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ у залежності від наявності високої ЗРТ‑АДФ. За результатами аналізу встановлено, що групи хворих з ЦД 2 типу в залежності від наявності високої ЗРТ-АДФ при прийомі ПАТТ достовірно не відрізнялись за показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ, як через 4-6 тижнів після ГКС, так і через 12 місяців після ГКС (р>0,05). Достовірних змін цих показників впродовж 12 місяців після ГКС, як у хворих з високою ЗРТ-АДФ, так і у пацієнтів з нормальною ЗРТ, не виявлено (р>0,05). Таким чином, показники вуглеводного, ліпідного обмінів та ІМТ у хворих з ЦД 2 типу не чинили впливу на виникнення високої ЗРТ‑АДФ через 4-6 тижнів після ГКС та впродовж 12 місяців ПАТТ не сприяли підвищенню ЗРТ у відповідь на прийом клопідогрелю.

У нашому дослідженні було проаналізовано вплив аторвастатину та розувастатину на ЗРТ при приймі клопідогрелю у складі ПАТТ у хворих після ГКС з ЦД 2 типу. Встановлено, що СІАТ-АДФ у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу, які перебували на терапії розувастатином (1-а група), був достовірно вищим, ніж у групі пацієнтів, що приймали аторвастатин (2-а група) (р<0,05), тоді, як достовірних розбіжностей СІАТ-АК та рівнем 11‑дТхВ2 у сечі між цими групами не спостерігалось (р>0,05). Через 6 місяців після ГКС різниця у СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівні 11‑дТхВ2 у сечі між 1-ою та 2-ою групами хворих не досягали статистичної значущості (р>0,05). При порівнянні СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11-дТхВ2 у сечі через 6 місяців спостереження з вихідними показниками, як у групі хворих, що приймали аторвастатин, так і у групі хворих, що приймали розувастатин, не було встановлено достовірних відмінностей у реактивності тромбоцитів у відповідь на АДФ, АК та рівні 11-дТхВ2 у сечі (р>0,05). Через 12 місяців спостереження значущих відмінностей СІАТ-АДФ, СІАТ-АК та рівнів 11‑дТхВ2 у сечі між групами пацієнтів на постійному прийомі розувастатину (1а група) і хворими, які змінили розувастатин на аторвастатин (1б група) не встановлено (р>0,05). У групі хворих, які весь період спостереження приймали аторвастатин (2а група) СІАТ-АДФ був достовірно вищим, ніж у хворих, які перейшли з аторвастатину на розувастатин (2б група) (р<0,01), тоді, як різниця у СІАТ‑АК та рівні 11‑дТхВ2 у сечі була незначима (р>0,05). У пацієнтів, які весь час приймали розувастатин (1а група), СІАТ-АДФ був достовірно вищим, ніж у хворих, які були переведені з аторвастатину на розувастатин (2б група) (р<0,01), а відмінності між групами хворих, які приймали весь період аторвастатин (2а група) і пацієнтами, які перейшли на прийом аторвастатину (1б група), були недостовірними (р>0,05). Достовірних розбіжностей у СІАТ-АК та рівні 11-дТхВ2 у сечі, як у групі хворих, які весь час приймали один статин (1а група та 2а група), так і у групі хворих, які були переведені з одного статину на інший (1б група та 2б група) не було (р>0,05). При аналізі об’єднанних результатів груп хворих, які знаходились впродовж 12 місяців на одному статині та через 6 місяців зробили заміну одного статину на інший було встановлено, що СІАТ-АДФ був достовірно вищим у пацієнтів, які приймали один статин, ніж у пацієнтів, яким була проведена заміна статину (р<0,01). СІАТ-АК та рівень 11-дТхВ2 у сечі між цими групами хворих достовірно не відрізнялися (р>0,05). Проаналізувавши зміни показників реактивності тромбоцитів у динаміці терапії, нами було встановлено, що у хворих, які весь період спостереження приймали один статин (1а і 2а групи), через 12 місяців після ГКС СІАТ-АДФ був значно вищим, у порівнянні з вихідним, як у хворих на аторвастатині (2а група) (р<0,01), так і у хворих на розувастатині (1а група) (р<0,05) (див. рис. 6.2). У обох групах пацієнтів, у яких через 6 місяців терапії була зроблена заміна статинів (1б і 2б групи), СІАТ-АДФ у порівнянні з вихідним практично не змінився (р>0,05). Достовірних відмінностей СІАТ-АК та рівнів 11-дТхВ2 у сечі впродовж 12 місяців спостереження, як у хворих на постійному прийомі одного статину, так і при заміні одного статину на інший не виявлено (р>0,05).

При аналізі поширеності високої ЗРТ у відповідь на клопідогрель у хворих через 4-6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу виявлено, що частка пацієнтів з високою ЗРТ за СІАТ-АДФ була значно вищою при прийомі розувастатину (1 група), ніж при прийомі аторвастатину (2 група) (р<0,05). Частка хворих з високої ЗРТ у відповідь на АСК, як за СІАТ‑АК, так і за рівнем 11‑дТхВ2 у сечі, та на АСК і клопідогрель одночасно, як за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ-АК, так і за комбінацією СІАТ-АДФ та 11‑дТхВ2, у хворих через 4‑6 тижнів після ГКС з ЦД 2 типу при прийомі розувастатину (1 група) в порівнянні з групою хворих на аторвастатині (2 група) достовірно не відрізнялась (р>0,05). Через 6 місяців спостереження достовірної різниці у частці хворих з високою ЗРТ на клопідогрель, ЗРТ на АСК, ЗРТ на АСК і клопідогрель при прийомі розувастатину (1 група) та аторвастатину (2 група) не встановлено (р>0,05). Через 6 місяців спостерігалось деяке зростання поширеності високої ЗРТ на клопідогрель в порівнянні з вихідною, як при прийомі аторвастатину (2 група), так і при прийомі розувастатину (1 група), однак не досягало статистичної значимості (р>0,05). Достовірних змін у поширеності високої ЗРТ у відповідь на АСК та високої ЗРТ на комбінацію АСК і клопідогрелю через 6 місяців прийому ПАТТ, у порівнянні з вихідними показниками, як при прийомі аторвастатину (2 група), так і при прийомі розувастатину (1 група), не було (р>0,05). Через 12 місяців, в обох групах хворих, які перейшли на прийом іншого статини (1б і 2б групи), частка пацієнтів з високою ЗРТ-АДФ була достовірно меншою, ніж у групах хворих, що приймали весь період один тип статинів (1а і 2а групи) (р<0,05). Частка пацієнтів з високою ЗРТ-АК та високою ЗРТ за комбінацією СІАТ‑АДФ і СІАТ‑АК та СІАТ-АДФ і 11‑дТхВ2, в обох групах хворих, які перейшли на прийом іншого статини (1б і 2б групи), достовірно не відрізнялась від груп хворих, що приймали весь період один тип статинів (1а і 2а групи) (р>0,05). При об’єднанні груп хворих, які приймали весь період спостереження один статин (аторвастатин або розувастатин), та груп хворих, які змінили один статин на інший, поширеність високої ЗРТ-АДФ була достовірно вищою у хворих, які не змінювали терапію статинами, у порівнянні з хворими, які через 6 місяців перейшли з одного статину на інший (p<0,05). Аналіз частоти зустрічальності високої ЗРТ-АДФ протягом 12 місяців ПАТТ у динаміці лікування показав, що у всіх групах, незалежно від типу використаного статину, частка хворих з високою ЗРТ‑АДФ збільшилася в порівнянні з вихідною, проте тільки у пацієнтів, які весь період спостереження приймали один тип статину, як аторвастатин (2а група ), так і розувастатин (1а група) підвищення виявилося статистично значущим (р<0,05). Частка хворих із високою ЗРТ-АК та ЗРТ за комбінацією СІАТ-АДФ і СІАТ-АК та СІАТ-АДФ і 11-дТхВ2 протягом 12 місяців лікування дещо зменшилась від вихідної, як у пацієнтів, які весь період спостереження приймали один тип статину, так і у групах хворих, які перейшли з одного статину на інший, однак різниця була недостовірною (р>0,05).

Встановлено, що глюкометаболічний та ліпідний обміни хворих на ІХС з ЦД 2 типу після ГКС не впливали на підвищення ЗРТ на клопідогрель, ЗРТ на АСК, подвійну ЗРТ на АСК і клопідогрель та поширеність високої ЗРТ впродовж 12 місяців ПАТТ, як при прийомі одного статину (розувастатину або аторвастатину), так і при зміні одного статину на інший.

На підставі отриманих нами результатів, можна припустити, що при перемиканні типів статинів, відбувається швидке відновлення процесів біоактивації клопідогрелю за участю того ізоферменту, уповільнення активності якого поступово зростало при тривалому прийомі попереднього статину іншого типу. Отже, для запобігання підвищення ЗРТ на клопідогрель при прийомі ПАТТ у поєднанні зі статинами, ймовірно, більше важливий своєчасний перехід з одного типу статину на інший, а не те з яким типом метаболізму застосовується статин.

Отримані нами дані вказують на можливість довготривалого підвищення антиагрегаційної ефективності ПАТТ АСК і клопідогрелем у хворих після перенесенного ГКС з ЦД 2 типу і дають підстави запропонувати наступний практичний підхід до призначення статинів у таких пацієнтів: терапію статинами треба починати з аторвастатину у високих дозах, а через 6 місяців після ГКС робити його заміну на розувастатин у відповідній дозі. Такий спосіб призначення статинів асоціюється з більше низькою ЗРТ-К протягом як мінімум перших 4-6 тижнів після ГКС і запобігає її підвищенню протягом 12 місяців застосування ПАТТ у хворих на ЦД 2 типу з ГКС.

За період спостереження частота виникнення повторних серцево‑судинних подій у хворих після ГКС з ЦД 2 типу була достовірно вищою, ніж у хворих без ЦД 2 типу (40,68 % (n=24) та 10,34 % (n=3), відповідно, р<0,05). Криві виживання Каплан-Майера у хворих з ЦД 2 типу після ГКС достовірно відрізнялись від хворих без ЦД (р=0,013), настання комбінованої кінцевої точки було меншим серед пацієнтів без ЦД 2 типу. Для встановлення факторів, здатних впливати на перебіг ІХС, було проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних та лабораторних показників хворих з ЦД 2 типу після ГКС в залежності від розвитку повторних серцево-судинних подій. Визначено, що суттєвої різниці між групами за жодним клініко-анамнестичним показником не було (p>0,05). При аналізі показників тромбоцитограми у групі хворих після ГКС з ЦД 2 типу встановлено, що кількість тромбоцитів та СОТ, були достовірно вищими у хворих з повторними серцево-судинними подіями, ніж у хворих без подій (р<0,01), а достовірних відмінностей за ВШРТО між цими групами не було (р>0,05). При порівнянні вихідної агрегаційної активності тромбоцитів хворих з ЦД 2 типу в залежності від наявності повторних серцево-судинних подій, було встановлено, що СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, та рівень 11-дТхВ2 у сечі у хворих з подіями був достовірно вищим, ніж у хворих без подій (р<0,0001, р<0,001, р<0,001, відповідно). Враховуючи виявлені нами відмінності морфофункціональних показників у хворих з ЦД 2 типу після ГКС в залежності від наявності повторних серцево-судинних подій, нами був проведений ROC‑аналіз з побудовою ROC‑кривих з метою підтвердження виявлених взаємозв’язків та встановлення порогових значень негативного впливу визначених факторів у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при прийомі АСК та клопідогрелю у складі ПАТТ. Кількість тромбоцитів у хворих з ЦД 2 типу вища ніж 274,00×109/л (чутливість 54,20 %, специфічність 94,30 %), СОТ ≥ 8,10 fL (чутливість 87,50 %, специфічність 68,57 %), СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 % (чутливість 79,20 %, специфічність 77,10 %), СІАТ‑АК ≥ 15,13 % (чутливість 78,90 %, специфічність 92,50 %), рівень 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг / ммоль креатиніну (чутливість 75,00 %, специфічність 86,67 %) асоціювались з розвитком повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Криві виживання Каплана-Мейера, що відображають досягнення комбінованої точки в залежності від кількості тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 демострують, що виживання пацієнтів з кількістю тромбоцитів ≥ 274,00×109 / л, СОТ ≥ 8,10 fL, СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, 11-дТхВ2 ≥ 79,7 нг/ммоль креатиніну було за логранговим критерієм достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з кількістю тромбоцитів < 274,00×109/л, СОТ < 8,10 fL, СІАТ‑АДФ < 60,71 %, СІАТ‑АК < 15,13 %, 11-дТхВ2 < 79,70 нг/ммоль креатиніну, відповідно (p<0,0001).

Порівняльний аналіз поширеності високої ЗРТ на прийом клопідогрелю (критерій високої ЗРТ за СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %), ЗРТ на прийом АСК (критерій високої ЗРТ за СІАТ-АК ≥ 15,13 % та / або рівнем 11‑дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну) та подвійної високої ЗРТ на АСК і клопідогрелю при прийомі ПАТТ у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС показав, що у групі хворих з ЦД 2 типу, у яких розвинулись серцево-судинні події, частка пацієнтів з високою ЗРТ на клопідогрель та ЗРТ на АСК була значно більшою, ніж серед хворих з ЦД 2 типу без подій, окремо за кожним критерієм (за СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК, рівнем 11-дТхВ2 у сечі (р<0,0001). Але найбільше суттєві розбіжності між хворими з серцево-судинними подіями та без подій виявились при порівнянні зустрічальності комбінованої високої ЗРТ на клопідогрель і АСК (р<0,0001). Серед хворих без кардіоваскулярних подій не відзначено жодного пацієнта з подвійною високою ЗРТ, тоді як у групі хворих з подіями частка хворих з подвійною високою ЗРТ за СІАТ-АДФ і СІАТ-АК та СІАТ‑АДФ і 11-дТхВ2 у сечі склала 58,33 % та 45,83 %, відповідно. Це свідчить про те, що подвійна висока ЗРТ на клопідогрель і АСК є найбільш специфічним маркером несприятливого перебігу у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС.

Результати проведеного нами дослідження свідчать, що висока ЗРТ на клопідогрель і ЗРТ на АСК, яка досліджувалася за допомогою світлової трансмісійної агрегатометрії з використанням у якості індукторів АДФ та АК і за рівнем 11‑дТхВ2 у сечі, відповідно, а також подвійна висока ЗРТ на клопідогрель і АСК через 4-6 тижнів після ГКС можуть бути предикторами, що визначають більшу частоту повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу на протязі 12 місяців. Висока ЗРТ із значенням ЗРТ‑АДФ ≥ 60,71 %, ЗРТ-АК ≥ 15,13 %, 11‑дТхВ2 ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну у хворих з ЦД 2 типу на 4-6 тижні після перенесеного ГКС асоціюється із зростанням ризику розвитку повторних серцево-судинних подій.

У нашому дослідженні ми проаналізували перебіг ІХС у хворих на ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС в залежності від функціонального стану нирок і зв’язок морфофункціональних показників з ШКФ та цистатином С у хворих після ГКС при прийомі ПАТТ. Рівень цистатину С у групі хворих після ГКС та ЦД 2 типу був значно вищим, у порівнянні з хворими без ЦД та особами групи контролю (р<0,001). У хворих після ГКС без ЦД рівень цистатину С, хоча і був дещо вищим, ніж у групі контролю, однак відмінності були недостовірні (р>0,05). Достовірних відмінностей у ШКФ між групами пацієнтів після ГКС у залежності від наявності ЦД 2 типу виявлено не було (р>0,05). У хворих після ГКС, як з ЦД 2 типу, так і без ЦД, ШКФ була значно нижчою, ніж у групі контролю (p<0,001 та p<0,05, відповідно). Мікроальбумінурія (МАУ) у хворих після ГКС з ЦД 2 типу значно перевищувала показники групи хворих без ЦД, та осіб групи контролю (p<0,001). При проведенні кореляційного аналізу взаємозв’язків показників функції нирок та тромбоцитарного гемостазу у пацієнтів після ГКС з ЦД 2 типу були виявлені позитивні кореляції рівня цистатину С з СОТ (r=0,38, р=0,004), СІАТ-АДФ (r=0,29, р=0,028), СІАТ-АК (r=0,27, р=0,046), рівнем 11-дТхВ2 у сечі (r=0,29, р=0,027). У хворих без ЦД таких зв'язків виявлено не було. У хворих після ГКС без ЦД встановлено позитивний кореляційний взаємозв’язок між цистатином С та рівнем ХС ЛПНЩ (r=0,61, р=0,029). Кореляцій ШКФ, креатиніну та МАУ з показниками тромбоцитарного гемостазу в обох групах пацієнтів після ГКС не встановлено. Для визначення впливу показників функції нирок на перебіг ІХС у хворих з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС ми провели порівняльний аналіз рівнів цистатину С, креатиніну, ШКФ, МАУ в залежності від виникнення повторних серцево‑судинних подій впродовж 12 місяців спостереження. Згідно з отриманими даними, рівень цистатину С у хворих після ГКС з ЦД 2 типу, у яких розвинулися повторні кардіоваскулярні події був достовірно вищим, ніж у хворих без подій (р<0,0001), тоді як значущих відмінностей за креатиніном, ШКФ та МАУ між цими групами не спостерігалось (р>0,05). Таким чином, у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС високі рівні цистатину С були пов’язані з розвитком повторних серцево‑судинних подій впродовж 12 місяців. Для оцінки предикторних властивостей цистатину С ми провели ROC‑аналіз, за допомогою якого було встановлено відрізне значення цистатину С у прогнозуванні ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС. Рівні цистатину С за даними ROC-аналізу вищі за 1942,62 нг/мл асоціювалися з виникненням повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС, чутливість методу склала 82,6 %, специфічність - 64,3 %. Виживання пацієнтів із рівнем цистатину С > 1942,62 нг/мл було за логранговим критерієм достовірно нижче, ніж у пацієнтів з рівнем цистатину С < 1942,62 нг/мл (р<0,0001). Отже, зростання рівня цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл у хворих на ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС асоціювалося з підвищенням ризику повторних серцево-судинних подій протягом 12 місяців.

Для оцінки сукупності впливу досліджуваних факторів (клініко‑анамнестичні показники, глюкоза крові натще, HbA1c, HOMA-IR, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ІМТ, кількість тромбоцитів, СОТ, ВШРТО, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК, 11-дТхВ2, цистатин С, ШКФ, креатинін, ФВ ЛШ, САТ, ДАТ) на розвиток серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС нами був проведений покроковий багатофакторний регресійний аналіз. Отримана модель характеризувалась високим ступенем достовірності (p<0,0001) і пояснювала більше 69 % розвитку серцево-судинних подій (коефіцієнт детермінації скорегований R2=0,697162). Найбільше значимими прогностичними факторами ризику розвитку повторних серцево‑судинних подій виявились: визначення на 4-6 тижні після ГКС кількості тромбоцитів, СОТ, СІАТ‑АДФ, СІАТ‑АК, 11‑дТхВ2, цистатину С (р<0,05). Вік та ІМТ, хоча і увійшли у модель, однак їх вплив на розвиток кардіоваскулярних подій був недостовірним (р>0,05. Розрахувавши відношення шансів для факторів, які увійшли у регресійну модель, було встановлено, що кількість тромбоцитів у 7,09 раз (ВШ 7,09; 95% ДІ [2,05; 24,54]), СОТ у 9,26 раз (ВШ 9,26; 95% ДІ [1,34; 64,07]), СІАТ‑АДФ у 3,10 раз (ВШ 3,10; 95% ДІ [1,47; 6,05]), СІАТ‑АК у 6,43 раз (ВШ 6,43; 95% ДІ [3,25; 12,70]), 11-дТхВ2 у 3,44 раз (ВШ 3,44; 95% ДІ [1,37; 8,64]), цистатин С у 3,78 раз (ВШ 3,78; 95% ДІ [1,51; 7,41]) підвищували ризик розвитку повторних кардіоваскулярних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після перенесеного ГКС.

Чутливість,%

Специфічність,%

Таким чином, результати нашого дослідження демонструють, що у хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС реактивність тромбоцитів та рівень цистатину С були значно вищими у групі пацієнтів з серцево-судинними подіями, ніж без подій. У хворих з ЦД 2 типу після ГКС встановлені прямі кореляційні взаємозв’язки рівня цистатину С з СОТ, СІАТ‑АДФ, СІАТ-АК, рівнем 11-дТхВ2 у сечі. Кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С є незалежними предикторами високого ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу після ГКС, і зростання кількості тромбоцитів ≥ 274,00 × 10 9/ л, СОТ ≥ 8,10 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ‑АК ≥ 15,13 %, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С більше ніж 1942,62 нг/мл у хворих на ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС асоціювалися з підвищенням ризику повторних серцево-судинних подій протягом 12 місяців в 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі вирішено актуальне питання внутрішньої медицини, а саме – на підставі встановлених змін морфофункціональних властивостей тромбоцитів у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому визначені високоінформативні предиктори розвитку повторних серцево‑судинних подій та обґрунтовані нові терапевтичні підходи, які попереджують зростання агрегаційної активності тромбоцитів, що дозволяє покращити прогнозування несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця та підвищити ефективність подвійної антитромбоцитарної терапії.
2. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС відмічається достовірно більша кількість тромбоцитів, підвищений середній об’єм тромбоцитів та відносна ширина розподілення тромбоцитів за об’ємом, ніж у хворих без ЦД  (p<0,05), що вказує на прискорений обіг тромбоцитів та підвищений рівень циркулюючих незрілих тромбоцитів. Агрегаційна активність тромбоцитів індукована АДФ і АК та синтез тромбоксану у хворих з ЦД 2 типу через 4‑6 тижнів після перенесеного ГКС значно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05).
3. У хворих на ЦД 2 типу після перенесеного ГКС гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія мають більше помітний вплив на тромбоцитарний гемостаз, ніж при стабільній ІХС. Гіперхолестеринемія, гіперглікемія, а за умови контрольованої глікемії і інсулінорезистентність призводять до прискореного обігу тромбоцитів. Гіперглікемія, наростання інсулінорезистентності сприяють підвищенню АК-індукованої агрегації тромбоцитів та синтезу тромбоксану, тоді як зростання ХС ЛПНЩ асоціюється із підвищенням АК-індукованої агрегації тромбоцитів, а зниження ХС ЛПВЩ супроводжується підвищеним синтезом тромбоксану. Гіперглікемія, інсулінорезистентність та гіперхолестеринемія не справляють значущого впливу на АДФ‑індуковану агрегацію тромбоцитів.
4. При прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих на ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС поширеність високої ЗРТ, як на прийом АСК, так і на прийом клопідогрелю та на комбінацію цих препаратів, значно вищі, ніж у хворих без ЦД (p<0,05). Протягом 12 місяців прийому подвійної антитромбоцитарної терапії у хворих з ЦД 2 типу відзначається зростання ЗРТ на клопідогрель та поширеності високої ЗРТ на клопідогрель (p<0,05), а ЗРТ на АСК та поширеність високої ЗРТ на АСК не змінюється (p>0,05).
5. У хворих на ІХС з ЦД 2 типу на подвійній антитромбоцитарній терапії ЗРТ-АДФ та поширеність високої ЗРТ-АДФ через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС при прийомі розувастатину значно вищі, ніж при прийомі аторвастатину (p<0,05), за відсутності розбіжностей у рівнях ліпідів крові (р>0,05). На протязі 12 місяців спостереження відмічається поступове зростання ЗРТ-АДФ, як при прийомі аторвастатину (p<0,01), так і розувастатину (p<0,05). У пацієнтів, яким через 6 місяців після ГКС була здійснена заміна одного статину на інший, ЗРТ‑АДФ у порівнянні з вихідними значеннями суттєво не змінюється (р>0,05), але поширеність високої ЗРТ‑АДФ зменшується, на відміну від хворих, у яких терапія статинами не змінювалась (p<0,05).
6. У хворих з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після ГКС рівні цистатину С підвищені і взаємопов’язані з гіперреактивністю тромбоцитів. Кількість тромбоцитів, СОТ, СІАТ-АДФ, СІАТ-АК, 11‑дТхВ2 у сечі та цистатин С, визначені на 4-6 тижнях після ГКС, є незалежними предикторами високого ризику виникнення повторних серцево-судинних подій у хворих з ЦД 2 типу впродовж 12 місяців після ГКС (R2=0,70, p<0,0001). Зростання кількості тромбоцитів ≥ 274×10 9/ л, СОТ ≥ 8,1 fL, СІАТ-АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ-АК ≥ 15,13 %, рівнів 11‑дТхВ 2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну та цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл асоціюється з підвищенням ризику розвитку повторних кардіоваскулярних подій протягом 12 місяців у 7,09 раз, 9,26 раз, 3,10 раз, 6,43 раз, 3,44 раз, 3,78 раз, відповідно.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на ІХС з ЦД 2 типу через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС рекомендується проводити оцінку залишкової реактивності тромбоцитів з використанням комплексного підходу, який включає вимірювання АДФ‑, АК‑індукованої агрегації тромбоцитів та додаткове визначення рівня 11‑дТхВ2 у сечі для оцінки антиагрегаційної ефективності подвійної антитромбоцитарної терапії.
2. Для попередження підвищення залишкової реактивності тромбоцитів при прийомі клопідогрелю хворим на ГКС з ЦД 2 типу терапію статинами рекомендується починати з аторвастатину в дозі 40-80 мг/добу, а через 6 місяців після ГКС проводити його заміну на розувастатин в дозі 20-40 мг/добу, що сприяє підвищенню антиагрегаційної ефективності подвійної антитромбоцитарної терапії впродовж 12 місяців.
3. Хворим на ІХС з ЦД 2 типу при початковому лікуванні ГКС розувастатином в дозі 20-40 мг/добу та виявленні на 4-6 тижні лікування високої залишкової реактивності тромбоцитів у відповідь на прийом клопідогрелю рекомендовано зробити заміну його на аторвастатин в дозі 40-80 мг/добу, в іншому випадку продовжити прийом розувастатину в дозі 20-40 мг/добу, а через 6 місяців після ГКС провести його заміну на аторвастатин в дозі 40-80 мг/добу, що сприятиме зниженню залишкової реактивності тромбоцитів на прийом клопідогрелю.
4. У хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії з метою прогнозування ризику виникнення повторних серцево-судинних подій через 4-6 тижнів після перенесеного ГКС рекомендується визначати залишкову реактивність тромбоцитів, кількість тромбоцитів, середній об’єм тромбоцитів та рівень цистатину С в сироватці крові.
5. Хворих на ІХС з ЦД 2 типу після перенесеного ГКС при наявності у них хоча б одного з наступних чинників: СІАТ‑АДФ ≥ 60,71 %, СІАТ-АК ≥ 15,13 %, рівень 11‑дТхВ2 у сечі ≥ 79,70 нг/ммоль креатиніну у сечі, кількість тромбоцитів ≥ 274,00×109/л, середній об’єм тромбоцитів ≥ 8,10 fL, рівень цистатину С ≥ 1942,62 нг/мл рекомендується вважати групою високого ризику, щодо виникнення повторних кардіоваскулярних подій впродовж 12 місяців після ГКС.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Clinical Outcomes and Medication Adherence in Acute Coronary Syndrome Patients With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Analysis 2006-2011 / Cziraky M.J., Reddy V.S., Luthra R. [et al.] // [J Manag Care Spec Pharm.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011548) – Jun 2015. – Vol. 21, № 6. – Р. 470‑477.
2. Dual antiplatelet therapy in patients with diabetes and acute coronary syndromes managed without revascularization / Dalby A.J., Gottlieb S., Cyr D.D. [et al.]; TRILOGY ACS Investigators. // Am Heart J. – 2017. – Vol. 188. – P. 156‑166. – doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.015. – Epub 2017 Mar 27.
3. Diabetes mellitus and thrombosis / Vazzana N., Ranalli P., Cuccurullo C. [et al.] // Thromb Res. – 2012. – Vol. 129, № 3. – Р. 371–377. – doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.052. – Epub 2011 Dec 24.
4. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization / Roe M.T., Armstrong P.W., Fox K.A. [et al.]; TRILOGY ACS Investigators.// N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, № 14. – Р. 1297‑1309. – doi: 10.1056/NEJMoa1205512. – Epub 2012 Aug 25.
5. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / Wallentin L, Becker R.C, Budaj A. [et al.]; PLATO Investigators. // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361, № 11. – P. 1045‑1057. – doi: 10.1056/NEJMoa0904327. – Epub 2009 Aug 30.
6. Platelet function profiles in patients with diabetes mellitus / Rollini F., Franchi F., Muñiz-Lozano A., Angiolillo D.J. // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 329‑345. – doi: 10.1007/s12265-013-9449-0. – Epub 2013 Feb 13.
7. Current Antiplatelet Treatment Strategy in Patients with Diabetes Mellitus / Jung J.H., Tantry U.S., Gurbel P.A. [et al.] // Diabetes Metab J. – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 95‑113. – doi: 10.4093/dmj.2015.39.2.95.
8. Effect of intensive glycemic control on platelet reactivity in patients with long-standing uncontrolled diabetes / Singer J., Weissler Snir A., Leshem-Lev D. [et al.] // Thromb Res. – 2014. – Vol. 134, № 1. – Р.121‑124. – doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.010. – Epub 2014 May 14.
9. Correlation between mean platelet volume and blood glucose levels after oral glucose loading in normoglycemic and prediabetic Japanese subjects / Shimodaira M., Niwa T., Nakajima K. [et al.] // [J Diabetes Investig.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24843739) – 2014. – Vol. 5, № 1. – Р. 66–71. – doi: 10.1111/jdi.12117. – Epub 2013 Jun 25.
10. State-of-the-Art: Hypo-responsiveness to oral antiplatelet therapy in patients with type 2 diabetes mellitus / Kumbhani D.J., Marso S.P., Alvarez C.A. [et al.] // Curr. Cardiovasc. Risk Rep. – 2015. – Vol. 9. – P. 4.
11. Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin / Simpson S.H., Abdelmoneim A.S., Omran D. [et al.] // Am. J. Med. – 2014. – Vol. 127, № 1. – P. 95.e 1–9. – doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.019. – Epub 2013 Oct 8.
12. Cattaneo M. Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 14. – P. 1673–1675. – Epub 2007 Jun 22.
13. [Cattaneo M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cattaneo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23426200). High on-treatment platelet reactivity--definition and measurement // J [Thromb Haemost.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23426200) – 2013. – Vol. 109, № 5. – P. 792‑798. – doi: 10.1160/TH12-10-0758. – Epub 2013 Feb 21.
14. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: A systematic review and meta-analysis / Combescure C., Fontana P., Mallouk N., [et al.]; CLOpidogrel and Vascular ISchemic Events Meta-analysis Study Group. // J Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 5. – P. 923–933. – doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03809.x. – Epub 2010 Feb 12.
15. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus / Hall H.M., Banerjee S., McGuire D.K. // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 245‑253. – doi: 10.1177/1479164111420890.
16. The Impact of Type 2 Diabetes on the Efficacy of ADP Receptor Blockers in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Prospective Study / Samoš M., Fedor M., Kovář F. [et al.] // J. Diabetes Res. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 2909436. – P. 1–6. – doi: 10.1155/2016/2909436. – Epub 2016 Jul 17.
17. Relationship between diabetes, platelet reactivity, and the SYNTAX score to one-year clinical outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / De Servi S., Crimi G., Calabrò P. [et al.] // EuroIntervention. – 2016. – Vol. 12, № 3. – P. 312–318. – doi: 10.4244/EIJV12I3A51.
18. On-treatment platelet reactivity: State of the art and perspectives / Marcucci R., Grifoni E., Giusti B. // [Vascul Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520003) – 2016. – Vol. 77. – P. 8–18. – doi: 10.1016/j.vph.2015.10.005. – Epub 2015 Oct 28.
19. Role of platelet function testing in clinical practice: current concepts and future perspectives / Sibbing D., Byrne R., Kastrati A. // [Curr Drug Targets.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718234) – 2011. – Vol. 12, № 12. – Р. 1836–1847.
20. Clinical predictors of high posttreatment platelet reactivity to clopidogrel in Koreans / Park K.W., Park J.J., Jeon K.H. [et al.] // Cardiovasc Ther. – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 5‑11. – doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00249.x. – Epub 2010 Dec 6.
21. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance: the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy / Neubauer H., Kaiser A.F., Endres H.G. [et al.] // BMC Med. – 2011. – Vol 9. – P. 3. – doi: 10.1186/1741-7015-9-3.
22. Clopidogrel-Statin Interaction: a Missing Links / Todorović Z., Djukanović N., Obradović S. [et al.] // Hospital Pharmacology. – 2016. – Vol. 3, № 2. – Р. 395‑401.
23. Accelerated platelet inhibition by switching from atorvastatin to a non- CYP3A4-metabolized statin in patients with high platelet reactivity (ACCEL-STATIN) study / Park Y., Jeong Y.H., Tantry U.S. [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 17. – Р. 2151–2162. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs083. – Epub 2012 Apr 16.
24. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy: The PORTO trial / Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. [et al.] // Circ J. – 2014. – Vol. 78, № 3. – Р. 679–684. – Epub 2013 Dec 27.
25. Relationship between statin type and responsiveness to clopidogrel in patients treated with percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the CILON-T trial / Suh J.W., Cha M.J., Lee S.P. [et al.] // [J Atheroscler Thromb.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140730) –2014. – Vol. 21, № 2. – Р. 140–150. – Epub 2013 Oct 18.
26. Impact of atorvastatin or rosuvastatin co-administration on platelet reactivity in patients treated with dual antiplatelet therapy / Verdoia M., Nardin M., Sartori C. [et al.]; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). // [Atherosclerosis.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520891) – 2015. – Vol. 243, № 2. – Р. 389–394. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.005. – Epub 2015 Oct 9.
27. The clopidogrel-statin interaction / Tantry U.S., Jeong Y.H., Gurbel P.A. // [Circ J.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24521731) – 2014. – Vol. 78, № 3. – Р. 592‑594. – Epub 2014 Feb 7.
28. A randomised determination of the Effect of Fluvastatin and Atorvastatin on top of dual antiplatelet treatment on platelet aggregation after implantation of coronary drug-eluting stents. The EFA-Trial / Wenaweser P., Eshtehardi P., Abrecht L. [et al.] // [Thromb Haemost.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664903) – 2010. – Vol. 104, № 3. – Р. 554–562. – doi: 10.1160/TH09-11-0765. – Epub 2010 Jul 20.
29. Pharmacodynamic effects of atorvastatin versus rosuvastatin in coronary artery disease patients with normal platelet reactivity while on dual antiplatelet therapy ‑ the PEARL randomized cross-over study / Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. [et al.] // [Eur J Pharmacol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24444439) – 2014. – Vol. 725. – Р. 18–22. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.006. Epub 2014 Jan 17.
30. Time course changes of cystatin C and inflammatory and biochemical markers in non-ST-elevation acute coronary syndromes / De Servi S., Mariani G., Piatti L. [et al.] // [J Cardiovasc Med (Hagerstown).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24492354) – 2014. – Vol. 15, № 1. – Р.42‑47. – doi: 10.2459/JCM.0b013e328365a275.
31. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / Palmer S.C., Di Micco L., Razavian M. [et al.] // Ann Intern Med. – 2012. – Vol. 156, № 6. – P. 445–459. – doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007.
32. Clinical significance of cystatin C in acute coronary syndromes: is it really more than a marker of renal function? / Mariani M., Mariani G., De Servi St. // Inflammation & Cell Signaling. – 2014. – Vol. 1, № 4. – е. 229. – Р. 1‑6.
33. Fiseha T. [Clinical Significance of Cystatin C-Based Estimates of Renal Function in Type 2 Diabetic Patients: Review // Annals of Clinical and Laboratory ResearchAnnals of Clinical and Laboratory Research. ‑ iMedPub Journals.‑ 2015. ‑ Vol. 3, № 2. ‑ Р. 1‑10.](http://www.aclr.com.es/clinical-research/clinical-significance-of-cystatin-cbased-estimates-of-renal-function-in-type-2-diabetic-patients-review.php?aid=6456)
34. [Association between serum cystatin C levels and cardiovascular disease in type 2 diabetic patients / Triki S., Fekih O., Hellara I. [et al.] // Ann Biol Clin (Paris). – 2013. – Vol. 71, № 4. – P. 438–442. – doi: 10.1684/abc.2013.0857.](http://www.jle.com/e-docs/00/04/89/CD/)
35. [Cystatin C: A Strong Marker for Lower Limb Ischemia in Chinese Type 2 Diabetic Patients? / Liu F., Shen J., Zhao J. [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 7. ‑ e66907. – doi: 10.1371/journal.pone.0066907. – Print 2013.](http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0066907)
36. Burden of disease: implication for future research / Michaud CM., Murray C.J., Bloom B.R. // JAMA. – 2001. – Vol. 285, № 5. – Р. 535–539.
37. World Health Organization. Cardiovascular disease. / Accessed January 30, 2015. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
38. Проблеми здоров’я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / Коваленко В.М., Корнацький В.М. // Посібник. – Київ, 2016. – 260 с.
39. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2015 рік // Ендокринологія. — 2016. — Том 21, № 1 (додаток 1). — 40 с.
40. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / Emerging Risk Factors Collaboration // Lancet. ‑ 2010. – Vol. 375, № 9733. – Р. 2215 – 2222. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
41. The expanded Global Registry of Acute Coronary Events: baseline characteristics, management practices, and hospital outcome of patients with acute coronary syndromes / Goodman S.G, Huang W., Yan A.T. [et al.]; Expanded Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE2) Investigators. // Am Heart J. – 2009. – Vol. 158, № 2. – Р. 193–201. e1-5. – doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.003.
42. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry / Daida H., Miyauchi K., Ogawa H. [et al.]; PACIFIC investigators. // Circ J. – 2013. – Vol.77, № 4 – P. 934–943.
43. Annual report SWEDEHEART 2012 // Scand Cardiovasc J. – 2014. – Vol. 48, Suppl 63. – P. 2–133. – doi: 10.3109/14017431.2014.931551.
44. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry / Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 9. – P. 1014–1019.
45. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes / Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H. [et al.] // JAMA. – 2007 Aug 15. – Vol. 298, № 7. –P. 765–775.
46. The role of platelets in diabetes-related vascular complications / Sobol A.B., Watala C. // Diabetes Res Clin Pract. – 2000. – Vol. 50, № 1. – P. 1–16.
47. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions / Coppinger J.A., Cagney G., Toomey S. [et al.] // Blood. – 2004. - Vol. 103, № 6. – P. 2096–2104. – Epub 2003 Nov 20.
48. Platelets and their interactions with other immune cells / Lam F.W., Vijayan K.V., Rumbaut R.E. // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 1265‑1280. – doi: 10.1002/cphy.c140074.
49. Platelets in inflammation and atherogenesis / Gawaz M., Langer H., May A.E. // J Clin Invest. – 2005. – Vol. 115, № 12. – P. 3378–3384.
50. Application of light-scattering theory to the optical effects associated with the morphology of blood platelets / Latimer P., Born G.V., Michal F. // Arch. Biochem. Biophys. – 1977. – Vol. 180, № 1. – P. 151–159.
51. Born G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. –1962. – Vol. 194. – P. 927–929.
52. Platelet function and signaling in diabetes mellitus / Randriamboavonjy V., Fleming I. // Curr Vasc Pharmacol. – 2012. – Vol. 10, № 5. – Р. 532‑538.
53. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a review / EI [Haouari M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=El%20Haouari%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18387322)., [Rosado J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosado%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18387322).A. **//** [Blood Cells Mol Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Platelet+signalling+abnormalities+in+patients+with+type+2+diabetes+mellitus%3A+A+review) – 2008. – Vol. 41, № 1. – Р. 119‑123. – doi: 10.1016/j.bcmd.2008.02.010. – Epub 2008 Apr.
54. Improved metabolic control decreases platelet activation markers in patients with type-2 diabetes / Eibl N., Krugluger W., Streit G. [et al.] // Eur J Clin Invest. –2004. – Vol. 34, № 3. – P. 205–209.
55. Platelet dysfunction in type 2 diabetes / Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. [et al.] // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, № 8. – P. 1476–1485.
56. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome / Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 7. – Р. 798–813. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376.
57. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro / Assert R., Scherk G., Bumbure A. [et al.] // Diabetologia.– 2001. – Vol. 44, № 2. – P. 188 – 195.
58. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease / Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 9. – P. 743–749. – doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.031.
59. The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and platelet activity as measured by mean platelet volume: the national health and nutrition examination survey, 1999– 2004 / Shah B., Sha D., Xie D. [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, № 5. – Р. 1074–1078. – doi: 10.2337/dc11-1724. – Epub 2012 Mar 12.
60. Comparison of mean platelet volume in type 2 diabetics on insulin therapy and on oral hypoglycaemic agents / Vernekar P.V., Vaidya K.A. // [J Clin Diagn Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Comparison+of+Mean+Platelets+in+Type+2+DM+on+Insulin+Therapy+and+on+Oral+Hypoglycaemic+Agents.) – 2013. – Vol. 7, № 12. – P. 2839‑2840. – doi: 10.7860/JCDR/2013/7636.3771. – Epub 2013 Dec 15.
61. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? / Ozder A., Eker H.H. // [Int J Clin Exp Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232423) – 2014. – Vol. 7, № 8. – P. 2292–2297. – eCollection 2014.
62. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty / Yngen M., Norhammar A., Hjemdahl P. [et al.] // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2006. – Vol. 3, № 1. – Р. 52–56.
63. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention / Corpus R.A., George P.B., House J.A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, № 1. – Р. 8–14.
64. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials / Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. [et al.]// BMJ. – 2011. – Vol. 343. – P. 4169. – doi:10.1136/bmj.d4169.
65. Platelet resistance to nitrates in obesity and obese NIDDM, and normal platelet sensitivity to both insulin and nitrates in lean NIDDM / Anfossi G., Mularoni E.M., Burzacca S. [et al.] // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, № 1. – P. 121–126.
66. Platelets from diabetic subjects show diminished sensitivity to prostacyclin / Betteridge D.J., Tahir K.E., Reckless J.P. [et al.] // Eur J Clin Invest. – 1982. – Vol. 12, № 5.– P.395–398.
67. The platelet insulin receptor: detection, partial characterizaztion, and search for a function / Falcon C., Pfliegler G., Deckmyn H. [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1988. – Vol. 157, № 3. – Р. 1190 ‑ 1196.
68. IRS-1 Mediates Inhibition of Ca2+ Mobilization by Insulin via the Inhibitory G-protein Gi / Ferreira I.A., Eybrechts K.L., Mocking A.I. [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2004. – Vol. 279, № 5. – Р. 3254‑3264. – Epub 2003 Nov 5.
69. Effects of insulin on calcium metabolism and platelet aggregation / Ishida M., Ishida T., Ono N. [et al.] // Hypertension.–1996. – Vol. 28, № 2. – P. 209–212.
70. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective / Kakouros N., Rade J.J., Kourliouros A. [et al.] // Int J Endocrinol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–14. – doi: 10.1155/2011/742719. – Epub 2011 Aug 21.
71. Clinical determinants of aspirin resistance in diabetes / Yassine H.N., Davis‑Gorman G., Stump C.S. [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2010. – Vol. 90, № 1. – Р. 19‑21. – doi: 10.1016/j.diabres.2010.07.008. – Epub 2010 Aug 16.
72. Predictors of high platelet reactivity during aspirin treatment in patients with type 2 diabetes / Kapłon-Cieślicka A., Rosiak M., Postuła M. [et al.] // Kardiologia Polska. – 2013. – Vol.71, № 9. – Р. 893–902. doi: 10.5603/KP.2013.0055.
73. Alterations in platelet CA2+ signalling in diabetic patients is due to increased formation of superoxide anions and reduced nitric oxide production / Schaeffer G., Wascher T.C., Kostner G.M. [et al.] // Diabetologia. – 1999. – Vol. 42, № 2. – Р. 167–176.
74. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis / Schmidt A.M., Yan S.D., Wautier J.L. [et al.] // Circulation Research. – 1999. – Vol. 84, № 5. – P. 489–497.
75. Diabetes and vessel wall remodelling: from mechanistic insights to regenerative therapies / Spinetti G., Kraenkel N., Emanueli C. [et al.] // Cardiovascular Research. – 2008. – Vol. 78, № 2. – P. 265–273. – doi: 10.1093/cvr/cvn039. – Epub 2008 Feb 15.
76. Schneider D.J. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes // Diabetes Care. – 2009. - Vol. 32, № 4. - P. 525–527. – doi: 10.2337/dc08-1865.
77. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fcγ receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis / Belostocki K., Pricop L., Redecha P.B. [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 2008. – Vol. 58, № 2. – P. 384–388. – doi: 10.1002/art.23200.
78. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention / Lim H.S., Blann A.D., Lip G.Y. // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 21. – P. 2524–2528. – Epub 2004 May 10.
79. Increased platelet Fc receptor expression as a potential contributing cause of platelet hypersensitivity to collagen in diabetes mellitus / Calverley D.C., Hacker M.R., Loda K.A. [et al.] // Br J Haematol. – 2003. – Vol. 121. № 1. – P. 139–142.
80. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus / Tschoepe D., Roesen P., Esser J. [et al.] // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 1991. – Vol. 17, № 4. – P. 433–438.
81. Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceride-lowering therapy / de Man F.H., Nieuwland R., van der Laarse A. [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 152, № 2. – Р. 407–414.
82. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux / Calkin A.C., Drew B.G., Ono A. [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 21. – P. 2095–2104. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870709. – Epub 2009 Nov 9.
83. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking / Łabuz‑Roszak B., Pierzchała K., Tyrpień K. // [J Endocrinol Invest.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24682908) – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 331–338. – doi: 10.1007/s40618-013-0012-2.– Epub 2014 Jan 9.
84. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes / Muscari A., De Pascalis S., Cenni A. [et al.] // Thromb Haemost. – 2008. – Vol. 99, № 6. – P. 1079–1084. – doi: 10.1160/TH07-12-0712.
85. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level / Sugiyama C., Ishizawa M., Kajita K. [et al.] // Platelets. – 2007. – Vol. 18, № 2. – P. 128–134.
86. Effect of weight reduction in moderately overweight patients on recorded ambulatory blood pressure and free cytosolic platelet calcium / Scherrer U., Nussberger J., Torriani S. [et al.] // Circulation. – 1991. – Vol. 83, № 2. – P. 552‑558.
87. Platelet dysfunction in central obesity / Anfossi G., Russo I., Trovati M. // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 440–449. – doi: 10.1016/j.numecd.2009.01.006. – Epub 2009 Apr 5.
88. Association between increased platelet P-selectin expression and obesity in patients with type 2 diabetes: a BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) substudy / Schneider D.J., Hardison R.M., Lopes N. [et al.]; Pro-Thrombosis Ancillary Study Group. // Diabetes Care. –2009. – Vol. 32, № 5. – P. 944–949. – doi: 10.2337/dc08-1308. – Epub 2009 Feb 19.
89. Impact of weight reduction on production of platelet-derived microparticles and fibrinolytic parameters in obesity / Murakami T., Horigome H., Tanaka K. [et al.] // Thromb Res. – 2007. – Vol. 119, № 1. – P. 45 ‑ 53. – Epub 2006 Feb 15.
90. Platelets in atherosclerosis and thrombosis / Schulz C., Massberg S. // [Handb Exp Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918729) – 2012. – Vol. 210. – P. 111 ‑133. – doi: 10.1007/978‑3‑642‑29423‑5\_5.
91. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation / [Massberg](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Massberg%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12370251) S., [Brand](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brand%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12370251) K., [Grüner](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gruner%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12370251) S. [et al.] // [J Exp Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2194025/). – 2002. – Vol. 196, № 7. – P. 887–896.
92. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials / Kedhi E., Généreux P., Palmerini T. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63, № 20. – P. 2111–2118. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.064. – Epub 2014 Mar 13.
93. Residual platelet activity is increased in clopidogrel- and ASA-treated patients with coronary stenting for acute coronary syndromes compared with stable coronary artery disease / Geisler T., Kapp M., Göhring-Frischholz K., [et al.] // Heart. – 2008. – Vol. 94, № 6. – P. 743‑747. – Epub 2007 Jun 13.
94. Interindividual Variability in the Efficacy of Oral Antiplatelet Drugs: Definitions, Mechanisms and Clinical Importance / Wűrtz M., Grove E.L. // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – Vol.18, № 33. – Р. 5344‑5361.
95. Platelet profile in patients with gestational diabetes: a retrospective study / Sak M.E., Soydinç H.E., Özler A. [et al.] // J Turkish-German Gynecol Assoc. – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 223‑226. – doi: 10.5152/jtgga.2012.34. – eCollection 2012.
96. A Correlation between Diabetic Ischaemic Maculopathy and Platelet Indices / Raman P., Kundur P. R. // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 51–56.
97. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting // Int J Lab Hematol. – 2009. – Vol. 31, № 3. – P.277–297.
98. Platelet volume: laboratory measurement and clinical application / Jackson S.R., Carter J.M. // Blood Rev. – 1993. – Vol. 7, № 2. – P. 104–113.
99. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов / Филиппова О.И., Колосков А.В., Столица А.А. // Трансфузиология, ‑ 2012. – Т. 13. ‑ С. 493‑514. ‑ www.medline.ru.
100. Mean platelet volume on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction / Pereg D., Berlin T., Mosseri M. // Platelets. – 2010. – Vol. 21, № 2. – Р. 117–121. – doi: 10.3109/09537100903487599.
101. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease / Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 52, № 9 – P. 743–749. – doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.031.
102. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / Chu S.G., Becker R.C., Berger P.B. [et al.] // Thromb Haemost. – 2010. ‑ Vol. 8, № 1. – P.148‑156. – doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x. – Epub 2009 Aug 19.
103. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? / Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Mikhailidis D.P. [et al.] // Curr Pharm. Des. – 2011. – Vol. 17, № 1. – Р. 47‑58.
104. The Role of Mean Platelet Volume as a Predicting Factor of Asymptomatic Coronary Artery Disease / Chang H.A., Hwang H.S., Park H.K. [et al.] // Korean J Fam Med. – 2010. – Vol. 31. – P. 600‑606.
105. Diagnostic Value of Mean Platelet Volume Combined With Troponin I for Acute Coronary Syndrome / Wang X., Xu X.L., Li X.M. [et al.] // [Am J Med Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27524214) – 2016. – Vol. 352, № 2. – P. 159–165. – doi: 10.1016 / j.amjms.2016.04.014. – Epub 2016 Apr 28.
106. Impact of Mean Platelet Volume on Long-Term Mortality in Chinese Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / Sun X.P., Li B.Y., Li J. [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 21350. – doi: 10.1038 / srep21350.
107. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease / Ranjith M.P., Divya R., Mehta V.K. [et al.] // J Clin Pathol. – 2009. ‑ Vol. 62, № 9. – P. 830–833. – doi: 10.1136/jcp.2009.066787. – pmid:19734482.
108. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes / Martin J.F., Kristensen S.D., Mathur A. [et al.] // Nat Rev Cardiol. – 2012. – Vol. 9, № 11. – P. 658–670. – doi: 10.1038/nrcardio.2012.131.
109. Evaluation of Platelet Indices in Acute Coronary Syndromes and Diabetes Mellitus / Mathumithra T., Roopa Urs., Shreya [et al.] // Annals of Pathology and Laboratory Medicine. – 2016. ‑ Vol. 3, № 6. – Р. 618-622.
110. The relationship between preprocedural platelet size and subsequent in-stent restenosis / Norgaz T., Hobikoglu G., Aksu H. [et al.] // Acta Cardiol. – 2004. – Vol. 59, № 4. – P. 391–395. – doi: 10.2143/AC.59.4.2005204. – pmid:15368800.
111. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris / Yang A., Pizzulli L., Luderitz B. // Thromb Res. – 2006. – Vol. 117, № 4. – P. 371‑377. – doi: 10.1016/j.thromres.2005.04.004. – pmid:15935453.
112. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. / Khode V., Sindhur J., Kanbur D. [et al.] // J Cardiovasc Dis Res. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 272‑275. – doi: 10.4103/0975-3583.102694.
113. Increased Mean Platelet Volume is Associated with Higher In-Hospital Mortality Rate in Patients with Acute Myocardial Infarction / Liu X., Wang S., Yuan L. [et al.] // Clin Lab. – 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 163–167. – doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160627.
114. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes / [Niu X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Niu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24848783)., [Yang C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24848783)., [Zhang Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24848783). [et al.] // [Angiology.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848783) – 2015. – Vol. 66, № 5. – P. 456‑463. – doi: 0.1177/0003319714536024. – Epub 2014 May 21.
115. Mean platelet volume / platelet count ratio as a predictor of long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction / Azab B., Torbey E., Singh J. [et al.] // Platelets. – 2011. – Vol. 22, № 8. – P. 557–566. – doi: 10.3109/09537104.2011.584086. – Epub 2011 Jun 30. – pmid:21714700.
116. Platelet turnover in stable coronary artery disease - influence of thrombopoietin and low-grade inflammation / [Larsen S.B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Larsen%20SB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24465602)., [Grove E.L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grove%20EL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24465602)., [Hvas A.M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hvas%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24465602). [et al.] // [PLoS One.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24465602) – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 85566. – doi: 10.1371/journal.pone.0085566. – eCollection 2014.
117. Mean Platelet Volume Associated With Aortic Distensibility, Chronic Inflammation, and Diabetes in Patients With Stable Coronary Artery Disease/ Sahin D.Y., Gur M., Elbasan Z. [et al.] // Clin Appl Thromb Hemost. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 416–421. – doi: 10.1177/1076029612468941. – Epub 2012 Dec 14.
118. Correlation of the coronary severity scores and mean platelet volume in diabetes mellitus / Abalı G., Akpınar O., Söylemez N. // Adv Ther. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 140‑148. – doi: 10.1007/s12325-013-0081-9. – Epub 2013 Dec 7.
119. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus / Ünübol M., Ayhan M., Güney E. // Platelets. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 475–480. – doi: 10.3109/09537104.2011.634934. ‑ Epub 2011 Nov 29.
120. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients / Tavil Y., Sen N., Yazici H. [et al.] // Platelets. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 368–372. – doi: 10.3109/09537101003628421.
121. Mean platelet volume is not associated with platelet reactivity and the extent of coronary artery disease in diabetic patients / De Luca G., Verdoia M., Cassetti E. [et al.]; Novara Atherosclerosis Study (NAS) group. // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2013. ‑ Vol. 24, № 6. – P. 619‑624. – doi: 10.1097/MBC.0b013e328360c75a.
122. Combination between mean platelet volume and platelet distribution with to predict the prevalence and extent of coronary artery disease: results from a large cohort study / De Luca G., Secco G. G., Verdoia M. [et al.] // Blood Coagul Fibrinolysis. ‑ 2014. – Vol. 25, № 1. – Р. 86‑91. – doi: 10.1097/MBC.0b013e32836577a8.
123. Platelet function tests: a comparative review / Paniccia R., Priora R., Liotta A.A. [et al.] // Vascular Health and Risk Management – 2015. – Vol. 11. – P. 133‑148. – doi: 10.2147/VHRM.S44469. – eCollection 2015.
124. [Cattaneo M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cattaneo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22918743). The role of laboratory monitoring in antiplatelet therapy // [Handb Exp Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22918743) – 2012. – № 210. – P. 471–494. – doi: 10.1007/978-3-642-29423-5\_19.
125. Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal humans / Patrono C., Ciabattoni G., Pugliese F. [et al.] // J Clin Invest. – 1986. – Vol. 77. – P. 590–594.
126. 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation / Catella F., Healy D., Lawson J.A. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1986. – Vol. 83, № 16. – P. 5861–5865.
127. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid. Determinants and effect on cardiovascular risk / Eikelboom J., Hankey G., Thom J. [et al.]; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 17. – Р. 1705‑1712. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283. – Epub 2008 Oct 6.
128. Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery / Gluckman T.J., McLean R.C., Schulman S.P. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 9. – P. 1069–1077. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.650.
129. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients / Paniccia R., Antonucci E., Gori A.M. [et al.] // J Thromb Haemost. – 2007. – Vol. 5, № 9. – P. 1839–1847.
130. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding / Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. [et al.]; Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62, № 24. – P. 2261–2273. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101. – Epub 2013 Sep 27.
131. ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. [et al.]; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, № 24. – P. 44–122. – doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.007. – Epub 2011 Nov 7.
132. High platelet reactivity on clopidogrel therapy correlates with increased coronary atherosclerosis and calcification: a volumetric intravascular ultrasound study / Chirumamilla A.P., Maehara A., Mintz G.S. [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2012. Vol. 5, № 5. – P. 540–549. – doi: 10.1016/j.jcmg.2011.12.019.
133. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial [Text] / Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. [et al.]; GRAVITAS Investigators // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 11. – P. 1097–1105. – doi: 10.1001/jama.2011.290.
134. Aspirin Treatment and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ISAR-ASPI Registry / Mayer K., Bernlochner I., Braun S. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 9. – P. 863–871. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.049.
135. Platelet function testing in acute cardiac care — is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? / Aradi D., Collet J.P., Mair J. [et al.] // Thromb Haemost. – 2015. – Vol. 113, № 2. – P. 221–230. – doi: 10.1160/TH14-05-0449. – Epub 2014 Nov 20.
136. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI / Parodi G., Marcucci R., Valenti R. [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 11. – P. 1215–1223. – doi: 10.1001/jama.2011.1332.
137. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg P.G., James S.K., Atar D. // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2569–2619. – doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. – Epub 2012 Aug 24.
138. 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) / Roffi M., Patrono C., Collet J.P. [et al.]; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST‑Segment Elevation of the European Society of Cardiology. // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 267‑315. – doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. – Epub 2015 Aug 29.
139. CURE: The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. [et al.]; CURE: The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. // N Engl J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 7. – P. 494‑502.
140. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Controlled Trial / [Steinhubl S.R.,](http://jamanetwork.com/searchresults?author=Steven+R.+Steinhubl&q=Steven+R.+Steinhubl) [Berger P.B.,](http://jamanetwork.com/searchresults?author=Peter+B.+Berger&q=Peter+B.+Berger) [Mann J.T. [et al.]; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation.](http://jamanetwork.com/searchresults?author=J.+Tift+Mann+III&q=J.+Tift+Mann+III) // JAMA. – 2002. – Vol. 288, № 19. – Р. 2411‑2420. – doi:10.1001/jama.288.19.2411.
141. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / Wiviott S., Braunwald E., McCabe C.H. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. –Vol. 357, № 20. –P. 2001–2015. – Epub 2007 Nov 4.
142. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 / Wiviott S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 16. – P. 1626‑1636. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061. – Epub 2008 Aug 31.
143. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects / Patrignani P., Filabozzi P., Patrono C. // J Clin Invest – 1982. – Vol. 69, № 6. – P. 1366–1372.
144. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group / [No authors listed] // Lancet. – 1988. – Vol. 2, № 8607. – P. 349‑360.
145. [Wallentin L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wallentin%20LC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1960301).S. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. // - 1991. – Vol. 18, № 7. – P. 1587–1593.
146. The active metabolite of clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts / Savi P., Zachayus J.L., Delesque-Touchard N., [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2006. – Vol. 103, № 29. – P. 11069–11074. Epub 2006 Jul 11.
147. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate / Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 12. – P. 919‑933. – doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.047.
148. Reduced platelet response to aspirin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus / Mortensen S.B, Larsen S.B., Grove E.L. [et al.] // [Thromb Res.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451957) – 2010. – Vol. 126, № 4. – Р. 318–322. – doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.013. – Epub 2010 May 7.
149. Platelet thromboxane (11-dehydro-Thromboxane B2) and aspirin response in patients with diabetes and coronary artery disease / Lopez L.R., Guyer K.E., Torre I.G. [et al.] // [World J Diabetes.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748925) – 2014. – Vol. 5, № 2. – Р. 115‑127. – doi: 10.4239/wjd.v5.i2.115.
150. Correlation between the level of the urinary 11-dehydrothromboxane B2 and the clinical efficacy of aspirin in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease / Liu T.F., Zhang J.W., Chen X.H. [et al.] // Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2015. – Vol. 47, № 6. – Р. 920‑924.
151. Evaluation of Aspirin and Clopidogrel resistance in patients with Acute Coronary Syndrome by using Adenosine Diposphate Test and Aspirin Test / O I., M O., A A.S. [et al.] // Pak. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 29, № 1. – P. 97‑102. – doi: 10.12669/pjms.291.2820.
152. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the optimizing antiplatelet therapy in diabetes mellitus (OPTIMUS) study / Angiolillo D.J., Shoemaker S.B., Desai B. [et al.] // Circulation. – 2007.‑ Vol. 115, № 6. ‑ P. 708‑716. – Epub 2007 Jan 29.
153. Resistance to low-dose aspirin therapy among patients with acute coronary syndrome in relation to associated risk factors / Salama M.M., Morad A.R., Saleh M.A. [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2012. – Vol. 37, № 6. – P. 630‑636. – doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01083.x. – Epub 2009 Aug 12.
154. Assessment of aspirin resistance varies on a temporal basis in patients with ischaemic heart disease / Muir A.R., McMullin M.F., Patterson C. [et al.] // Heart. – 2009. – Vol. 95, № 15. – P. 1225–1229. – doi: 10.1136/hrt.2008.150631. – Epub 2008 Aug 12.
155. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives / Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49, № 14. – P. 1505‑1516. – Epub 2007 Mar 26.
156. Clopidogrel response variability: current status and future directions / Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. // Thromb Haemost. – 2009. – Vol. 102, № 1. – P. 7–14. – doi: 10.1160/TH09-03-0185.
157. Impaired esponsiveness to the Platelet P2Y12 Receptor Antagonist Clopidogrel in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease / Angiolillo D.J., Jakubowski J.A., Ferreiro J.L. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64, № 10. – Р. 1005–1014. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1170.
158. Systematic review and meta-analysis of optimal P2Y12 blockade in dual antiplatelet therapy for patients with diabetes with acute coronary syndrome / Rossington J.A., Brown O.I., Hoye A. // Open Heart. – 2016. – Vol. 3, № 1. – e000296. – doi: 10.1136/openhrt-2015-000296. – eCollection 2016.
159. Functional profile of the platelet P2Y12 signalling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease / Ueno M., Ferreiro J.L., Tomasello S.D. [et al.] // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 105, № 4. – P. 730‑732. – doi: 10.1160/TH10-10-0652. – Epub 2011 Jan 12.
160. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study / Fontana P., Berdagué P., Castelli C. [et al.] // [J Thromb Haemost.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clinical+predictors+of+dual+aspirin+and+clopidogrel+poor+responsiveness+in+stable+cardiovascular+patients+from+the+ADRIE+study) – 2010. – Vol. 8, № 12. – P. 2614‑2623. – doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04063.x.
161. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicenter registry study / Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G. [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9892. – P. 614–623. – doi: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8. – Epub 2013 Jul 26.
162. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review of Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance / McKee S.A., Sane D.S., Deliargyris E.N. // Thromb Haemost. – 2002. – Vol. 88, № 5. – P. 711–715.
163. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance / Kim K.A., Park P.W., Hong S.J. [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2008. – Vol. 84, № 2. – P. 236–242. – doi: 10.1038/clpt.2008.20. – Epub 2008 Mar 5.
164. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis / Cayla G., Hulot J.S., O’Connor S.A. [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 16. – P. 1765–1674. – doi: 10.1001/jama.2011.1529.
165. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention / Htun P., Fateh-Moghadam S., Bischofs C. [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2011 – Vol. 22, № 4. – P. 627 – 633. – doi: 10.1681/ASN.2010020220. – Epub 2011 Jan 27.
166. Impact of inflammatory markers on platelet inhibition and cardiovascular outcome including stent thrombosis in patients with symptomatic coronaryartery disease / Muller K., Aichele S., Herkommer M. [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213, № 1. – P. 256‑262. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.023. – Epub 2010 Jul 27.
167. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study / DiChiara J., Bliden K.P., Tantry U.S. [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, № 12. – P. 3014–3019. – Epub 2007 Sep 11.
168. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes / CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363, № 10. – P. 930–942. – doi: 10.1056/NEJMoa0909475.
169. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease / Dillinger J.G., Drissa A., Sideris G. [et al.] // Am Heart J. – 2012. – Vol. 164, № 4. – P. 600‑606.e1. – doi: 10.1016/j.ahj.2012.06.008.
170. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low dose aspirin in patients with and without diabetes / Rocca B., Santilli F., Pitocco D. [et al.] // J Thromb Haemost. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 1220–1230. – doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04723.x.
171. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications / Spectre G., Arnetz L., Östenson C.G. [et al.] // Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 106, № 3. – P. 491–499. – doi: 10.1160/TH11-04-0216. – Epub 2011 Jul 28.
172. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneouscoronary intervention: the GRAVITAS randomized trial / Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. [et al.]; GRAVITAS Investigators. // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 11. – P. 1097–1105. – doi: 10.1001/jama.2011.
173. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial / Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S. [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 10. – P. 1132–1137. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029165. – Epub 2011 Aug 29.
174. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting / Collet J.P., Cuisset T., Range G. [et al.]; ARCTIC Investigators. // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, № 22. – P. 2100‑2109. – doi: 10.1056/NEJMoa1209979. – Epub 2012 Nov 4.
175. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI / Parodi G., Marcucci R., Valenti R. [et al.] // JAMA. – 2011. – Vol. 306, № 11. – P. 1215–1223. – doi: 10.1001/jama.2011.1332.
176. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study / Price M.J., Murray S.S., Angiolillo D.J. [et al.]; GIFT Investigators // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 59, № 22. – P. 1928–1937. – doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.068.
177. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation / Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J. [et al.] // Pharmacogenomics. – 2008. – Vol. 9, № 9. – P. 1251‑1259. – doi: 10.2217/14622416.9.9.1251.
178. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment / Pare G., Mehta S.R., Yusuf S. [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363, № 18. – P. 1704–1714. – doi: 10.1056/NEJMoa1008410. – Epub 2010 Aug 29.
179. Impact of CYP2C19 Metabolizer Status on Patients With ACS Treated With Prasugrel Versus Clopidogrel / Doll J.A., Neely M.L., Roe M.T. [et al.] // [J Am Coll Cardiol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26916483) – 2016. – Vol. 67, № 8. – P. 936–947. – doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.036.
180. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy / Michelson A.D., Bhatt D.L. // Blood. – 2017. – Vol. 130, № 6. – P. 713‑721. – doi: 10.1182/blood-2017-03-742338. – Epub 2017 Jun 9.
181. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study / Collet J.P., Hulot J.S., Cuisset T. [et al.] //[Eur J Clin Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265231) – 2015. – Vol. 71, № 11. – P. 1315–1324. – doi: 10.1007/s00228-015-1917-9. – Epub 2015 Aug 13.
182. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / Windecker S., Kolh P., Alfonso F. [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541–2619. – doi: 10.1093/eurheartj/ehu278. – Epub 2014 Aug 29.
183. Contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance / Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 2. – P. 166–171. – Epub 2004 Jan 5.
184. A possible mechanism for the differences in efficiency and variability of active metabolite formation from thienopyridine antiplatelet agents, prasugrel and clopidogrel / Hagihara K., Kazui M., Kurihara A. [et al.] // Drug Metab Dispos. – 2009. – Vol. 37, № 11. – P. 2145–2152. – doi: 10.1124/dmd.109.028498. – Epub 2009 Aug 24.
185. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite / Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. [et al.] // Drug Metab Dispos. – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 92–99. – doi: 10.1124/dmd.109.029132.
186. Structure and stereochemistryof the active metabolite of clopidogrel / Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A. [et al.] // Drug Metab Dispos. – 2002. – Vol. 30, № 11. – P. 1288–1295.
187. A pharmacoepidemiology study of the interaction between atorvastatin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention / Brophy J., Babapulle M., Costa V. [et al.] // Am Heart J. – 2006. – Vol. 152, № 2. – Р. 263–269.
188. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction / Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 1. – Р. 32–37.
189. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study / Serebruany V.L., Midei M.G., Malinin A.I. [et al.] // Arch Intern Med. – 2004. – Vol. 164, № 18. – P. 2051–2057.
190. Do statins influence platelet reactivity on acetylsalicylic acid therapy in patients with type 2 diabetes? / Postula M., Rosiak M., a Kaplon-Cieslicka A. [et al.] // Cardiology Journal. – 2012. – Vol. 19, № 5. – Р. 494–500.
191. Effect of high dose statin therapy on platelet function; statins reduce aspirin-resistant platelet aggregation in patients with coronary heart disease / Tirnaksiz E., Pamukcu B., Oflaz H. [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 24–8. – Epub 2007 Oct 5.
192. Effect of atorvastatin on platelet thromboxane A(2) synthesis in aspirin-treated patients with acute myocardial infarction / Santos M.T., Fuset M.P., Ruano M. [et al.] // Am J Cardiol. – 2009. – Vol. 104, № 12. – P. 1618‑1623. – doi: 10.1016/j.amjcard.2009.07.039.
193. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy / Angiolillo D.J., Bernardo E., Capodanno D. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55, № 11. – P. 1139–1146. – doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.043.
194. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives / Zhang Y., Li M., Tang J. [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. E301. – doi: 10.3390/ijerph14030301.
195. Outcomes with prolonged clopidogrel therapy after coronary stenting in patients with chronic kidney disease / Siddiqi O.K., Smoot K.J., Dufour A.B. [et al.] // Heart. – 2015. – Vol. 101, № 19. – P. 1569–1576. – doi: 10.1136/heartjnl-2014-307168. – Epub 2015 Jul 24.
196. Prevalence and impact of high platelet reactivity in chronic kidney disease: results from the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents registry / Baber U., Mehran R., Kirtane A.J. [et al.] // Circ Cardiovasc Interv. – 2015. – VOL. 8, № 6. - e001683. – doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.001683.
197. Impact of chronic kidney disease on platelet reactivity and outcomes of patients receiving clopidogrel and undergoing percutaneous coronary intervention / Mangiacapra F., Cavallari I., Barbato E. [et al.] // Am J Cardiol. – 2014. Vol. 113, № 7. – P. 1124–1129. – doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.018. – Epub 2014 Jan 14.
198. Platelet reactivity in stable cardiovascular patients with chronic kidney disease / Mavrakanas T.A., Alam A., Reny J.L. [et al.] // Platelets. – 2017. – Vol. 5. – P. 1‑8. – doi: 10.1080/09537104.2017.1316485. – [Epub ahead of print].
199. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations / Inker L.A., Okparavero A. // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2011. – Vol. 20, № 6. – P. 631–639. – doi: 10.1097/MNH.0b013e32834b8850.
200. The association of plasma cystatin C proteoforms with diabetic chronic kidney disease / Yassine H.N., Trenchevska O., Dong Z. [et al.] // [Proteome Sci.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+of+cystatin+C+proteoforms+with+estimated+glomerular+filtration+rate) – 2016. – Vol. 14. – P. 7. – doi: 10.1186/s12953-016-0096-7. – eCollection 2016.
201. Proteoform: a single term describing protein complexity / Smith L.M., Kelleher N.L.; Consortium for Top Down Proteomics. // Nat Methods. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 186–187. – doi: 10.1038/nmeth.2369.
202. [Use of Serum Cystatin C in Assessment of Early Deterioration of Renal Function in Type 2 Diabetic Industrial Workers in Port Harcourt, Nigeria / Godwill O.C., Ntuen N. // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). – 2013. ‑ Vol. 8, № 2. – Р. 27–35.](http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol8-issue2/H0822735.pdf)
203. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis / [Zhou B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27889768)., [Zou H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zou%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27889768)., [Xu G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27889768). // [Kidney Blood Press Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889768) – 2016. ‑ Vol. 41, № 6. – Р. 919‑928. ‑ doi: 10.1159/000452593. ‑ Epub 2016 Nov 28.
204. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes / Jeon Y.K., Kim M.R., Huh J.E. [et al.] // J Korean Med Sci. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 258–63. – doi: 10.3346/jkms.2011.26.2.258. – Epub 2011 Jan 24.
205. Evaluation of serum cystatin C as an indicator of early renal function decline in type 2 diabetes / El-Kafrawy N.A., Shohaiba A.A., Kamal El-Deen S.M. [et al.] // Menoufia Med J. ‑ 2014[. ‑ Vol. 27, № 1. – Р. 60–65.](http://mmj.eg.net/article.asp?issn=1110-2098;year=2014;volume=27;issue=1;spage=60;epage=65;aulast=El-Kafrawy)
206. [Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee // WHO Technical Report Series. – 1995. – Vol. 854. – P. 1‑452.](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854.pdf)
207. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18, № 6. – P. 499‑502.
208. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. [et al.] // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412‑419.
209. A new equation to estimate glomerular filtration rate / Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. [et al.]; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604–612.
210. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and Clopidogrel treatment / Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. [et al.] // Diabetes. – 2005. – Vol. 54, № 8. – P. 2430‑2435.
211. Monitoring of antiplatelet therapy. Current limitations, challenges, and perspectives / [Seidel H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seidel%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21311822)., [Rahman M.M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rahman%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21311822)., [Scharf R.E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Scharf%20RE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21311822). // [Hamostaseologie.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=H.+Seidel%3B+M.+M.+Rahman%3B+R.+E.+Scharf.+Monitoring+of+antiplatelet+therapy) – 2011. ‑ Vol. 31, № 1. – Р. 41‑51. ‑ doi: 10.5482/ha-1146.
212. Cystatin C in Acute Coronary Syndrome / Lodh M., Parida A., Sanyal J. [et al.] // EJIFCC. – 2013. ‑ Vol. 24, № 2. – Р. 61‑67.
213. Cystatin C is associated with risk of venous thromboembolism in subjects with normal kidney function--the Tromsø study. / Brodin E.E., Brækkan S.K., Vik A. [et al.] // Haematologica. – 2012. ‑ Vol. 97, № 7. – Р. 1008‑1013. ‑ doi: 10.3324/haematol.2011.057653. Epub 2012 Feb 7.

**додаток А**

**Список публікацій здобувача**

1. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу / С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Український терапевтичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 22‑31.
2. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії після перенесеного гострого коронарного синдрому / С. А. Серік, Т. Г. Оврах, Т. О. Ченчик // East European Scientific Journal. – 2016. – Vol. 13, № 9. – Р. 37-43.
3. Оврах Т. Г. Влияние инсулинорезистентности на активность тромбоцитарного гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при приеме двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, № 3 (55). – С. 89‑95.
4. Ovrakh T. G. Cistatina C e piastrine emostasi nei pazienti con malattia coronarica e diabete di tipo 2 doppia terapia antiaggregante dopo sindrome coronarica acuta / S. A. Serik, T. G. Ovrakh // Italian Science Review. – 2016. – Vol. 34, № 1. ‑ P. 117-122.
5. Оврах Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, О. А. Кочубей // Georgian medical news. – 2017. – № 4 (265). – С. 7-14.
6. Оврах Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа при двойной антитромбоцитарной терапии **/** Т. Г.Оврах, С. А.Серик, Т. Н. Бондарь, Т. А. Ченчик, Т. И. Клименко // Український кардіологічний журнал. – 2014. – Додаток 4, Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23-25 вересня 2014 р. – С. 60-61.
7. Оврах Т. Г. Влияние розувастатина и аторвастатина на тромбоцитарный гемостаз у больных ИБС и СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н.Ченчик // Матеріали республіканської научно-практичної конференції «Метаболический синдром: инсулинорезистентность и другие категории дисметаболизма». – Ташкент, 10 апреля 2015 г. – С. 103.
8. Оврах Т. Г. Взаимосвязь цистатина С и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС в сочетании с СД 2 типа при двойной антитромбоцитарной терапии **/** С. А. Серик, Т. Г. Оврах // Матеріали VІІI науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини». – Вінниця, 09-10 листопада 2015 р. – С. 229‑231.
9. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та подвійна антитромбоцитарна терапія у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2-го типу /С. А. Серік, Т. Г.Оврах, Т. М. Бондар, Т. О. Ченчик // Український кардіологічний журнал. – 2015. – Додаток 1, Матеріали ХVІ Національного конгресу кардіологів України, Київ, 23‑25 вересня 2015 р. – С. 78.
10. Оврах Т. Г. Тромбоцитарный гемостаз и уровень цистатина С у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа после острого коронарного синдрома / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями». – Харків, 5 листопада 2015 р. – С. 254.
11. Оврах Т. Г. Тромбоцитарний гемостаз та порушення вуглеводного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу при подвійній антитромбоцитарній терапії / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології - діагностика, профілактика, лікування». ‑ Кровообіг та гемостаз. – Київ, 2015. – № 1-2 (47-48). – С. 133.
12. Оврах Т. Г. Взаимосвязь инсулинорезистентности и показателей тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС и СД 2 типа после острого коронарного синдрома при двойной антитромбоцитарной терапии / Т. Г. Оврах, С. А. Серик // Материалы республиканской научно-практической конференции «Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма». – Ташкент, 15 апреля 2016 г. – С. 132.
13. Оврах Т. Г. Агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома в динамике лечения антитромбоцитарными препаратами / С. А. Серик, Т. Г. Оврах, Т. Н. Ченчик, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференцію за участю міжнародних спеціалістів «Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук». – Харків, 21 квітня 2016 р. – С. 295.
14. Оврах Т. Г. Чувствительность к антиагрегантам у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої дню науки «Медична наука та клінічна практика-2016». – Харків, 20 травня 2016 р. – С. 72-73.
15. Оврах Т. Г. Залишкова реактивність тромбоцитів у відповідь на клопідогрель та повторні серцево-судинні події у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу після гострого коронарного синдрому при прийомі подвійної антитромбоцитарної терапії типу / С. А. Серік, Т. Г Оврах., Т. О. Ченчик, Т. М. Бондар, Т. І. Кліменко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Стратегія профілактики неінфекційних хвороб та шляхи їх реалізації: від постулатів минулого в майбутнє». – Харків, 4 листопада 2016 р. – С. 197.
16. Оврах Т. Г. Роль цистатина С в развитие кардиоваскулярных событий у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа после перенесенного ОКС при длительной двойной антитромбоцитарной терапии / Тамара Геннадіївна Оврах. // Український кардіологічний журнал. – 2016. – Додаток 3, Матеріали ХVІІ Національного конгресу України, Київ, 21‑23 вересня 2016 р. – С. 142-143.
17. Оврах Т. Г. Прогностическое значение цистатина С и скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома / Т. Г. Оврах, С. А. Серик, Т. Н. Бондарь, Т. И. Клименко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та не медикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд в майбутнє». – Харків, 20 квітня 2017 р. – С. 209.
18. Оврах Т. Г. Влияние аторвастатина и розувастатина на остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогреля у больных сахарным диабетом 2 типа после перенесенного острого коронарного синдрома/ Тамара Геннадіївна Оврах. // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Медична наука на перетині спеціальностей: сьогодення і майбутнє». – Харків, 19 травня 2017 р. – С. 79.
19. Ovrakh T. Impact of statin switching on residual on-clopidogrel treatment platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome / T. Ovrakh, S. Serik // European Lipoprotein Club, 40th annual Scientific Metting. – Tutzing, 4-7 September 2017. – Р. 89.
20. Пат. № 115077u, Україна, МПК G01N 33/50. Спосіб прогнозування ризику розвитку повторних серцево-судинних подій у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу після перенесеного гострого коронарного синдрому / Т. Г. Оврах, С. А. Серік; заявник Державна Установа «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». – заявка № u 2017 00585; заявлено 23.01.2017; опубл. 27.03.2017, Бюл. № 6.