

Предикторы возобновления ангинозной боли после стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома у бурят

Зеленская Е. М.^{1,5}, Донирова О. С.², Воронина Е. Н.¹, Ковалева А. Я.¹, Протасов К. В.⁴, Николаев К. Ю.^{3,5}, Лифшиц Г. И.¹

Цель. Выявить и ранжировать факторы, предрасполагающие к развитию рецидивирующей ангинозной боли у бурятских пациентов, перенесших чрескожное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В исследование включены 142 пациента бурятской национальности, которым было выполнено коронарное стентирование по поводу острого коронарного синдрома. Все больные получали клопидогрел. Определяли аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3, оценивали конечные точки эффективности по критериям Academic Research Consortium-2, оценивали лабораторные показатели, оценивали сопутствующую терапию омега-3.

Результаты. В данном исследовании детально изучена группа больных с рецидивом кратковременной ангинозной боли без формальных признаков нестабильной стенокардии. Получена логистическая регрессионная модель, позволяющая выявить и ранжировать независимые факторы риска рецидивирующей ангинозной боли у бурятских больных. Факторы риска были ранжированы следующим образом: носительство аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (коэффициент $b_1=3,489$, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,096-346,213), лечение омега-3 ($b_2=2,816$, 95% ДИ: 2,745-101,616), мужской пол ($b_3=2,749$, 95% ДИ: 1,425-163,458) и уровень глюкозы в крови ($b_4=0,354$, 95% ДИ: 1,141-1,779).

Заключение. Таким образом, рецидивирующей ангинозной боли у бурятских больных способствуют признаки, значимые и для развития повторного инфаркта миокарда. Это исследование предполагает, что пациентам с рецидивирующей ангинозной болью без ухудшения электрокардиограммы и повышения уровня биомаркеров может потребоваться более тщательная персонализация терапии.

Ключевые слова: буряты, клопидогрел, острый коронарный синдром, стентирование коронарных сосудов, ангинозная боль после стентирования коронарных сосудов, CYP2C19.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ⁴ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск; ⁵БУ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

Зеленская Е. М.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины; аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Донирова О. С. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Воронина Е. Н. — к.б.н., с.н.с., руководитель Центра коллективного пользования «Центр прикладной микробиологии», ORCID: 0000-0002-3405-6980, Ковалева А. Я. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке и развитию, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
helenzlnsk@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибитор протонной помпы, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ОКС — острый коронарный синдром, СКС — стентирование коронарных сосудов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, ЭКГ — электрокардиограмма(фия), ARC-2 — Academic Research Consortium-2, CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines, RR — относительный риск.

Рукопись получена 05.07.2023

Рецензия получена 12.07.2023

Принята к публикации 15.08.2023



Для цитирования: Зеленская Е. М., Донирова О. С., Воронина Е. Н., Ковалева А. Я., Протасов К. В., Николаев К. Ю., Лифшиц Г. И. Предикторы возобновления ангинозной боли после стентирования коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома у бурят. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5504. doi:10.15829/1560-4071-2023-5504. EDN FGMBDM

Predictors of angina pain relapse after coronary stenting for acute coronary syndrome in Buryats

Zelenskaya E. M.^{1,5}, Donirova O. S.², Voronina E. N.¹, Kovaleva A. Ya.¹, Protasov K. V.³, Nikolaev K. Yu.^{3,5}, Lifshits G. I.¹

Aim. To identify and rank factors predisposing to angina relapse in Buryat patients who underwent percutaneous intervention for acute coronary syndrome.

Material and methods. The study included 142 Buryat patients who underwent coronary stenting for acute coronary syndrome. All patients received clopidogrel. The CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles were determined. Efficacy endpoints were assessed according to the Academic Research Consortium-2 criteria. Laboratory parameters and concomitant omeprazole therapy were assessed.

Results. This study examined in detail a group of patients with short-term angina relapse without formal signs of unstable angina. A logistic regression model was obtained that makes it possible to identify and rank independent risk factors for recurrent angina in Buryat patients. Risk factors were ranked as follows: carriage of CYP2C19*2 and/or CYP2C19*3 alleles (coefficient $b_1=3,489$, 95% confidence

interval (CI) (3,096-346,213)), treatment with omeprazole ($b_2=2,816$, 95% CI (2,745-101,616)), male sex ($b_3=2,749$, 95% CI (1,425-163,458)) and blood glucose level ($b_4=0,354$, 95% CI (1,141-1,779)).

Conclusion. Thus, angina pain relapse in Buryat patients is facilitated by signs significant for recurrent myocardial infarction. This study suggests that patients with recurrent angina pain without electrocardiographic deterioration and biomarker elevation may require more careful personalization of therapy.

Keywords: Buryats, clopidogrel, acute coronary syndrome, coronary stenting, anginal pain after coronary stenting, CYP2C19.

Relationships and Activities: none.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ²N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude; ³Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁴Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk; ⁵Surgut State University, Surgut, Russia.

*Corresponding author:
helenzlnsk@gmail.com

Received: 05.07.2023 Revision Received: 12.07.2023 Accepted: 15.08.2023

Zelenskaya E. M.* ORCID: 0000-0001-9513-0366, Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Voronina E. N. ORCID: 0000-0002-3405-6980, Kovaleva A. Ya. ORCID: 0000-0002-7041-5071, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

For citation: Zelenskaya E. M., Donirova O. S., Voronina E. N., Kovaleva A. Ya., Protasov K. V., Nikolaev K. Yu., Lifshits G. I. Predictors of angina pain relapse after coronary stenting for acute coronary syndrome in Buryats. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5504. doi:10.15829/1560-4071-2023-5504. EDN FGMBDM

Ключевые моменты

- 9,2% бурят, перенесших стентирование коронарных сосудов по поводу острого коронарного синдрома и получавших клопидогрел, жалуются на возобновление типичной ангинозной боли, не ассоциированной с повышением кардиомаркеров и с ухудшением по данным электрокардиографии.
- Были выявлены и ранжированы факторы риска этого симптома у бурят: наличие минорных аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3, прием омепразола, мужской пол, повышенный уровень глюкозы.
- Возобновление ангинозной боли, не ассоциированной с повышением кардиомаркеров и с ухудшением по данным электрокардиографии, может являться важным клиническим маркером, позволяющим персонализировать терапию бурятских пациентов на амбулаторном этапе.

В настоящее время двойная антитромбоцитарная терапия вносит значительный вклад в профилактику осложнений острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Основными препаратами для антитромбоцитарной терапии являются клопидогрел и тикагрелор, которые позволяют снизить частоту тромботических осложнений. Однако, по данным Европейского общества кардиологов (2020г), у некоторых пациентов проявляется резистентность к клопидогрелу из-за наличия полиморфных вариантов в гене цитохрома CYP2C19, влияющих на метаболизм [2]. Встречаемость носителей полиморфных аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3, определяющих измененный метаболизм, составляет у европеоидов 1-8%, среди азиатов 13-23%, и это существенно для гетерогенной популяции Сибири. Одной из самых многочисленных национальных групп, проживающих на территории Сибири, согласно Всероссийской переписи населения за 2010г, являются буряты. Известно, что у бурят выше частота встречаемости аллелей, связанных со снижением метаболизма клопидогрела [3]. Тем не менее клопидогрел наиболее широко используется в России в связи с его доступностью

Key messages

- 9,2% of Buryats who underwent coronary stenting for acute coronary syndrome and received clopidogrel complain of the angina pain relapse, not associated with an increase in cardiac markers and electrocardiographic changes.
- Following risk factors for this symptom in Buryats were identified and ranked: minor alleles of CYP2C19*2 and/or CYP2C19*3, omeprazole therapy, male sex, elevated glucose levels.
- Angina pain relapse, not associated with an increase in cardiac markers and electrocardiographic changes, may be an important clinical marker that allows personalizing therapy for Buryat patients on an outpatient basis.

и доступностью его дженериков, что снижает стоимость лечения и повышает приверженность к терапии на амбулаторном этапе. Пациенты с ОКС также часто получают препараты ингибиторов протонной помпы (ИПП) для предотвращения геморрагических осложнений. Омепразол часто является наиболее доступным на госпитальном этапе. Омепразол является пролекарством, как и клопидогрел. Оба препарата метаболизируются при участии фермента CYP2C19. Конкурентное взаимодействие снижает эффект обоих препаратов и повышает риск повторной госпитализации пациентов с ОКС [4].

В 2018г опубликована обновленная классификация стандартизированных конечных точек после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием коронарных сосудов (СКС) Academic Research Consortium-2 [4]. Согласно этой классификации в дополнение к серьезным тромботическим осложнениям (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или нефатальный инсульт) в критерии эффективности были включены нежелательные явления, о которых сообщали сами пациенты. Исходы, о которых сообщают пациенты, включают рецидивирующую ангинозную боль после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [3]. Исследование TRITON-TIMI 38 [5] показало, что у 8,97% пациентов с ОКС, получавших клопидогрел, в течение

15 мес. наблюдения после ОКС развивались серьезные тромботические осложнения. По данным наших предыдущих исследований, у 7,3% бурятских пациентов развились тромботические осложнения (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт), а 9,2% пациентов жаловались на рецидивирующие ангинозные боли после коронарного стентирования в течение 30 дней наблюдения после ОКС. У пациентов с рецидивирующей ангинозной болью не было ухудшения электрокардиограммы (ЭКГ) и повышения уровня биохимических маркеров (тропонина I, креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ)), соответственно, диагноз ранней постинфарктной стенокардии не был установлен [3]. В настоящем исследовании более детально изучено, какие факторы могут влиять на рецидивирующую ангинозную боль, не сопровождавшуюся изменениями по результатам ЭКГ и повышением кардиальных биомаркеров, у бурятских пациентов после СКС по поводу ОКС.

Материал и методы

В исследование последовательно включены жители Республики Бурятия: 142 бурятских пациента с ОКС, которым выполнено ЧТКА с СКС. Этническую принадлежность определяли путем самоидентификации пациентов и идентификации пациентами их родителей с анализом родословной до второго поколения. Этот метод продемонстрировал совпадение самоидентификации испытуемого с идентификацией микросателлитных маркеров этнической принадлежности на 99,86% [6].

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальными этическими комитетами участвующих организаций (Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко Минздрава Республики Бурятия, протокол № 1/18 от 05.02.2018; Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН протокол № 16 от 31.01.2014).

Срок наблюдения составил 30 дней. Всем больным проводилась двойная антиагрегантная терапия в составе комплексного медикаментозного лечения. Пациенты получали клопидогрел в нагрузочной дозе 600 мг и поддерживающей дозе 75 мг. Всем пациентам было проведено фармакогенетическое исследование в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Материалом для исследования служило 4 мл крови из локтевых вен, собранной с помощью системы вакуумного сбора крови VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). ДНК экстрагировали из цельных лейкоцитов с использованием стандартного протокола фенол-хлороформ. Экстрагированную ДНК хранили при температуре -80°C . Аллели CYP2C19*2

(rs4244285), CYP2C19*3 (rs4986893) выявляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Все пациенты получали терапию согласно существующим национальным рекомендациям, в т.ч. двойную антитромботическую терапию в составе комплексного лечения [7]. Пациенты получали клопидогрел в дозе 600 мг — нагрузочная, 75 мг — поддерживающая. Всем пациентам проведена коронароангиография и СКС. Проводилась оценка лабораторных показателей (тропонин I, КФК-МВ, липидограмма, креатинин, глюкоза) сопутствующей терапии ИПП (омепразол). Показанием к назначению омепразола являлось значение >30 баллов по шкале CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) [8]. У всех пациентов при включении в исследование проводился анализ жалоб, анамнестических данных, оценивались клинические исходы на второй, пятнадцатый и тридцатый день после включения в исследование. Последний визит проводился в виде телефонного звонка, остальные визиты — очно, в течение госпитализации. Срок наблюдения за пациентами составил 30 дней с момента СКС.

В качестве конечных точек эффективности оценивались исходы согласно классификации Academic Research Consortium-2 (ARC-2):

- 1) пациент-ориентированная комбинированная конечная точка (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация),
- 2) отмеченная пациентами жалоба на возобновление ангинозной боли после СКС [3].

Пациенты, предъявлявшие жалобы на периодические ангинозные боли при госпитализации, проходили дополнительное обследование: мониторинг ЭКГ, анализ биохимических маркеров (тропонин I, КФК-МВ), однако ухудшения ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров не наблюдалось. Важно отметить, что диагноз «нестабильная стенокардия» у этих больных не был установлен, т.к. после ЧКВ не было ухудшения по данным ЭКГ и повторного повышения тропонина I, КФК-МВ. Эти пациенты сообщали о типичной ангинозной боли, связанной с физической нагрузкой, в течение <20 мин. Ангинальные боли купировались в течение нескольких минут прекращением физической нагрузки или сублингвальным приемом нитроглицерина по 400–800 мкг [7]. Из этой группы были исключены пациенты с колющей болью и/или болью, связанной с дыханием, не связанной с физической нагрузкой.

Характер распределения количественных признаков определяли по методу Колмогорова-Смирнова; в случае нормального распределения рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение

Таблица 1

Клиническая характеристика группы пациентов бурятской национальности, перенесших СКС по поводу ОКС (n=142)

Параметры	Пациенты с конечной точкой (смерть от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация)	Пациенты с возобновлением ангинозной боли	Пациенты без жалоб	χ^2	p
Количество пациентов n (%)	7 (5)	13 (9,2)	122 (85,8)		
Возраст, годы (Me, [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	66 [61; 77]	65 [54; 69]	65 [57; 76]	0,27	0,87
Число мужчин, n (%)	5 (71,4)	10 (76,9)	76 (62,3)	1,65	0,532
Курение, n (%)	3 (42,8)	4 (30,7)	33 (27,7)	0,86	0,64
Уровень ОХС, ммоль/л (Me, [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	4,4 [4,2; 5,6]	4,84 [3,76; 5,13]	4,45 [3,7; 5,1]	0,70	0,70
Уровень ЛНП, ммоль/л (Me, [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	3,03 [69; 102,5]	2,98 [2,26; 3,24]	2,91 [2,32; 3,35]	0,09	0,9
Уровень креатинина, мкмоль/л (Me, [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	73,5 [66; 77]	82 [69; 102,5]	76 [65; 88]	1,46	0,47
ФВ ЛЖ (%) (Me, [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	45 [44; 50]	56 [53; 58]	55 [49; 59]	4,7	0,09
Уровень глюкозы, ммоль/л (Me, [Q ₂₅ ;Q ₇₅])	8,1 [5,99; 11,1]	6,9 [5,7; 15,8]	6,5 [5,9; 8,2]	1,02	0,5
Прием омега-3 2 визит, n (%)	7 (100)	10 (76,9)	64 (52,5)	8,41	0,015
Прием омега-3 4 визит, n (%)	N/A	8 (61,5)	32 (26,4)	7,02	0,009
Наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3, n (%)	2 (28,5)	10 (76,9)	55 (42,6)	5,8	0,055

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Частота встречаемости аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 у бурят (n=142)

Частота аллелей и генотипов	Количество пациентов, n (%)
CYP2C19*2, G681A (rs4244285)	
*1/*1 — n (%)	105 (73,9)
*1/*2 — n (%)	36 (25,4)
*2/*2 — n (%)	1 (0,7)
*1 (%)	86,6
*2 (%)	13,4
CYP2C19*3, G636A (rs4986893)	
*1/*1 — n (%)	110 (77,5)
*1/*3 — n (%)	31 (21,8)
*3/*3 — n (%)	1 (0,7)
*1 (%)	88,4
*3 (%)	11,6
Наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3	64 (45,1)

(SD). Межгрупповое сравнение по распределению качественных характеристик проводили с помощью критерия χ^2 . Учитывая то, что в группах распределение количественных признаков не соответствовало нормальному, был использован критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Для прогнозирования у бурят возникновения болей за грудиной, не сопровождающихся изменениями ЭКГ и биохимических маркеров, использовали метод логистического регрессионного анализа. Факт наличия боли представляется в виде

бинарной переменной, где 0 — отсутствие боли, 1 — наличие боли [9]. Семь пациентов с комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой были исключены из анализа.

В качестве возможных предикторов оценивали пол, возраст, курение, фракцию выброса левого желудочка, уровень глюкозы в крови, наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3. Предикторы, включенные в уравнение, были проверены на коллинеарность. Построение моделей логистической регрессии осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов путем оценки квадрата Наделькеркеса. Интерпретация параметров логистической регрессии основывалась на значении $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b) > 1$ и шансы возрастают; если коэффициент отрицательный, шансы уменьшаются.

Результаты

В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов.

Частота аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 у пациентов бурятской национальности составила 13,4% и 11,6%, соответственно. 45,1% пациентов имели хотя бы один аллель CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (табл. 2).

Была определена частота осложнений по критериям ARC-2, среди них встречались пациент-ориентированные комбинированные конечные точки (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация) (5,0%) и исходы, сообщаемые па-

Таблица 3
Модель логистической регрессии для бурятских пациентов с жалобами на возобновление ангинозной боли

Наблюдаемое значение	Предсказанное значение		
	Возобновление ангинозной боли	Процент корректных предсказаний	
Возобновление ангинозной боли	0	106	5
	1	7	4
Суммарный процент корректных предсказаний			90,2

циентами, — возобновление ангинозной боли после СКС (9,2%).

Для пациентов с комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация) достоверной ассоциации неблагоприятного исхода с носительством хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 выявлено не было ($p=0,241$).

Была выявлена ассоциация комбинированной пациент-ориентированной конечной точки с приемом омепразола на вторые сутки наблюдения ($p=0,025$).

У пациентов бурятской национальности была выявлена ассоциация возобновления ангинозной боли за грудиной с носительством хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 ($p=0,004$) в сравнении с пациентами, не предъявлявшими жалоб.

Также была выявлена ассоциация возобновления ангинозной боли с приемом омепразола на тридцатые сутки наблюдения ($p=0,015$).

Были выявлены достоверные различия уровня глюкозы крови между пациентами, предъявлявшими и не предъявлявшими жалоб на возобновление ангинозной боли в течение 30 дней после СКС ($p<0,01$). Из оценки были исключены 7 пациентов с комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой.

Для ранжирования вклада отдельных признаков в развитие возобновления ангинозной боли была получена регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln(p/(1-p))=1/(1+e^{-(-11,246+3,489X_1+2,816X_2+2,749X_3+0,354X_4)}) [9],$$

где p — вероятность возобновления ангинозной боли, константа $b_0=-11,246$; X_1 — наличие хотя бы одного из аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (1 — да, 0 — нет); X_2 — прием омепразола на 30-й день наблюдения (1 — да, 0 — нет), X_3 — пол (1 — мужчина, 0 — женщина), X_4 — натуральный логарифм уровня глюкозы крови, (ммоль/л).

Таким образом, факторы риска были ранжированы следующим образом: носительство аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 (коэффициент $b_1=3,489$, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,096-346,213), лечение омепразолом ($b_2=2,816$, 95% ДИ: 2,745-101,616), мужской пол ($b_3=2,749$, 95% ДИ: 1,425-163,458) и уровень глюкозы в крови ($b_4=0,354$, 95% ДИ: 1,141-1,779).

Модель прогнозирования возобновления ангинозной боли у бурятских пациентов, перенесших ОКС и ЧТКА с СКС, представлена в таблице 3. Точность описанной модели на тестовой выборке составила 90,2%. Первый шаг алгоритма представлен в таблице 4.

Обсуждение

В отличие от данных литературы [4], в данном исследовании не было выявлено статистически значимых ассоциаций между комбинированной пациент-ориентированной конечной точкой (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация) и носительством минорных аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3. Возможно, это связано с длительностью исследования — 30 дней, тогда как в других исследованиях срок наблюдения составлял от года и более [10]. Возможно, что у части пациентов риски развития конечной точки еще не успели реализоваться в течение 30 сут. с момента развития ОКС. Поэтому в данном исследовании наибольшее внимание уделено характеристике группы пациентов, предъявляющих жалобы на возобновление ангинозной боли на фоне терапии, т.к. они наиболее угрожаемые с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Был проведен регрессионный анализ для ранжирования вклада отдельных признаков в развитие возобновления ангинозной боли.

Таблица 4
Ранжирование факторов в соответствии с вкладом в развитие возобновления ангинозной боли

Шаг		b	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)	95,0% ДИ для Exp (B)	
1	Наличие хотя бы 1 аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3	3,489	1,203	8,405	0,004	32,740	3,096	346,213
2	Прием омепразола на 30 день после ЧКВ	2,816	0,921	9,339	0,002	16,702	2,745	101,616
3	Мужской пол	2,749	1,198	5,269	0,022	15,630	1,425	16,458
4	Уровень глюкозы крови	0,354	0,113	9,777	0,002	1,425	1,141	1,779
5	Константа	-11,246	2,615	18,496	0,000	0,000		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Коэффициенты b1-b4 представляют силу и тип связи между независимой переменной и зависимой переменной. Таким образом, в нашем исследовании наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 оказывало наиболее сильное влияние на возобновление рецидивирующих ангинозных болей у бурятских больных, перенесших коронарное стентирование. Прием омепразола на 30-й день после стентирования коронарных артерий и мужского пола имели меньший эффект. Уровень глюкозы в крови в наименьшей степени влиял на возобновление рецидивирующей ангинозной боли.

Согласно данным исследования TRITON-TIMI 38 [4], носительство хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 повышало вероятность комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) на 53% по сравнению с диким типом в течение 12 мес. наблюдения после ОКС (12,1% vs 8,0%, отношение шансов =1,53, 95% ДИ: 1,07-2,19; p=0,01) и увеличивало риск тромбоза установленного стента (отношение шансов =3,09; 95% ДИ: 1,19-8,00; p=0,02).

По результатам наших предыдущих исследований [11], в различных регионах России 16-27,5% пациентов имеют хотя бы один из минорных аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3.

Это исследование показало, что 45,1% больных бурят являются носителями хотя бы одного из аллелей потери функции гена CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3. Таким образом, фармакогенетика клопидогрела может иметь клиническое значение для бурятских больных.

С другой стороны, омепразол является пролекарством, и, подобно клопидогрелу, метаболизируется ферментом CYP2C19. Имеются противоречивые данные относительно действия клопидогрела и омепразола у пациентов, перенесших ЧКВ с коронарным стентированием.

С одной стороны, было показано, что конкурентное взаимодействие снижает эффект обоих препаратов и повышает риск повторной госпитализации больных с ОКС [12].

Однако Weisz G, et al. 2015 [13] на основании данных 8665 пациентов, получавших аспирин и клопидогрел после успешной имплантации стентов с лекарственным покрытием в крупном проспективном исследовании ADAPT-DES, описали, что одновременный прием ИПП был связан с высокой реактивностью тромбоцитов. Но существенного влияния на внутрибольничную смертность, ИМ, тромбоз стента или клинически значимое кровотечение в течение двухлетнего наблюдения в этом исследовании не отмечено. В 2017г Канадским агентством по лекарственным средствам и технологиям в здравоохранении был опубликован обзор «Использование клопидогрела и ингибиторов протонной помпы:

обзор доказательств безопасности» [14]. В нем было показано на основании данных 23 когортных исследований, что по-прежнему существуют значительные риски для безопасности, связанные с использованием ИПП у пациентов после имплантации стента. В целом, прием клопидогрела без ИПП в этом обзоре был назван более предпочтительным, в тех случаях, где это возможно. В 2022г был опубликован и метаанализ [15], цель которого состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность ИПП в сочетании с антитромботической терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с только антитромботической терапией. Первичными точками эффективности считались серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события. Первичными точками безопасности считались желудочно-кишечные события. Всего в 19 исследований было включено 43943 пациента. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (относительный риск (RR) 1,05; 95% ДИ: 0,96-1,15), смерть от всех причин (RR 0,84; 95% ДИ: 0,69-1,01), смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (RR 0,88; 95% ДИ: 0,69-1,12), ИМ (RR 0,98; 95% ДИ: 0,88-1,09), тромбоз стента (RR 1,01; 95% ДИ: 0,76-1,34) и гастродуоденальных язв (RR 0,40; 95% ДИ: 0,13-1,29) существенно не увеличивались у пациентов, получавших ИПП, по сравнению с пациентами, не получавшими лечения ИПП. Авторы отмечают достоверные различия в риске желудочно-кишечных осложнений (RR 0,34; 95% ДИ: 0,21-0,54) и значимых кровотечений из гастродуоденальных язв (RR 0,09; 95% ДИ: 0,03-0,28) между этими группами. Авторы делают вывод, что у больных ишемической болезнью сердца ИПП в сочетании с антитромботической терапией могут снижать риск желудочно-кишечных осложнений и значимых желудочно-кишечных кровотечений, но не влияют на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, тромбоз стента) [15]. Однако жалобы, отмеченные пациентами, в этом исследовании не оценивались.

В нашем исследовании мы показали, что существует достоверная ассоциация между рецидивирующей ангинозной болью и приемом омепразола в течение 30 дней после коронарного стентирования.

Также следует отметить, что повышенный уровень глюкозы в крови и мужской пол являются факторами риска развития ИМ [7].

Таким образом, на основании построения модели логистической регрессии можно предположить, что рецидивирующей ангинозной боли у бурятских больных способствуют признаки, также значимые для развития повторного ИМ: наличие хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3, прием

ИПП, а также мужской пол и повышенный уровень глюкозы в крови натощак. Возможно, что в нашем исследовании эти риски еще не реализованы, т.к. период наблюдения в нашей работе составил 30 дней, что меньше, чем в упомянутых исследованиях.

Важно отметить, что пациенты с жалобами на периодические ангинозные боли без изменений ЭКГ получали в дополнение к стандартной терапии только нитроглицерин согласно рекомендациям [7]. Однако у таких пациентов были выявлены те же факторы риска, которые, согласно литературе, ассоциированы с серьезными тромботическими осложнениями, требующими пересмотра терапии.

Учитывая данные нашего исследования, мы считаем, что таким пациентам следует уделять особое внимание и проводить своевременную коррекцию терапии, например, заменить клопидогрел на тикагрелор [2] после того, как больной жалуется на периодические ангинозные боли. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

У 5,0% бурятских пациентов после ЧКВ по поводу ОКС была отмечена пациент-ориентированная комбинированная конечная точка эффективности при лечении клопидогрелом (смерть от любых причин, нефатальный ИМ, реваскуляризация, инсульт).

У 9,2% пациентов отмечалось возобновление ангинозной боли после ЧКВ без ухудшения ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров (тропонина I, КФК-МВ). У 45,1% пациентов выявлены генетические маркеры, ассоциированные со снижением эффективности клопидогрела при стентировании коронарных артерий (CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3). 29,7% больных принимали омепразол в течение месяца после ЧКВ. Наличие аллелей CYP2C19*2 и/или CYP2C19*3 было ассоциировано с рецидивирующими ангинозными болями после коронарного стентирования у бурятских пациентов. Также рецидивирующая ангинозная боль была связана с приемом омепразола. Полученные данные позволяют предположить, что рецидивирующая ангинозная боль без ухудшения ЭКГ и повышения уровня биохимических маркеров может быть прогностическим признаком тромботических осложнений у бурятских пациентов, перенесших ЧКВ по поводу ОКС. На наш взгляд, это актуальный клинический маркер, который может помочь врачу индивидуализировать терапию таких пациентов на амбулаторном этапе без использования сложных обследований.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-67. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Zelenskaya EM, Lifshits GI, Nikolaev KY, et al. The frequency of the minor polymorphisms in the CYP2C19, VEGFR-2 genes and clinical outcomes in Russian and Buryat patients with acute coronary syndrome. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2020;24(6):338-42. doi:10.1089/gtmb.2019.0216.
- Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *European Heart Journal*. 2018;39(23):2192-207. doi:10.1093/eurheartj/ehy223.
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(4):354-62. doi:10.1056/NEJMoa0809171.
- Tang H, Quertemous T, Rodriguez B, et al. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2005;76:268-75. doi:10.1086/427888.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment — Elevation Myocardial Infarction The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541.
- Grigoryev SG, Lobzin YuV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and roc analysis in solving medical diagnostic task. *Journal Infectology*. 2016;8(4):36-45. (In Russ.) Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. *Журнал инфектологии*. 2016;8(4):36-45. doi:10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45.
- Zelenskaya EM, Slepukhina AA, Koch NV, et al. Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy (review). *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;1:12-9. (In Russ.) Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Кох Н.В. и др. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы). *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015;1:12-9.
- Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. Carrier frequency of clinically significant alleles of the CYP2C19 gene in patients with acute coronary syndrome from Central, Eastern, Northern Siberia and the Moscow region. *Creativnaja cardiologija*. 2017;11(1):8-19. (In Russ.) Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л. и др. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. *Креативная кардиология*. 2017;11(1):8-19. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.02.
- Juurink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. 2009;180(7):713-8. doi:10.1503/cmaj.082001.
- Weisz G, Smilowitz NR, Kirtane AJ, et al. Proton pump inhibitors, platelet reactivity, and cardiovascular outcomes after drug-eluting stents in clopidogrel-treated patients: The ADAPT-DES study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001952. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001952.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clopidogrel and Proton Pump Inhibitor Use: A Review of the Evidence on Safety. 14.03.2017.
- Shang YS, Zhong PY, Ma Y, et al. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Patients With Coronary Artery Diseases Receiving Oral Antiplatelet Agents and/or Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;80(1):1-12. doi:10.1097/FJC.0000000000001284.