

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1321>

ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКОЙ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, А.В. Копыцкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

УДК 616.127-005.8:616.155.2-085.22

Ключевые слова: инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность.

для ЦИТИРОВАНИЯ. Т.П. Пронько, В.А. Снежицкий, А.В. Копыцкий. Особенности высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда в условиях реперфузионной терапии. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2021, Т. 5, № 2, С. 1321–1328.

Цель исследования – оценить частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от возраста и проводимой реперфузионной терапии в разные сроки от начала развития ИМ.

Методы исследования. В исследование включено 129 пациентов с острым Q-ИМ, поделенных на подгруппы (ПГ) в зависимости от возраста: ПГ1 (31–44 года) – 14 человек (10,8%), ПГ2 (45–59 лет) – 54 (41,9%), ПГ3 (60–74 года) – 61 (47,3%). Все пациенты получали тромболитическую терапию (ТЛТ), в дальнейшем 99 лицам была выполнено отсроченное чрескоронарное вмешательство (ЧКВ). Оценку агрегации тромбоцитов проводили на импедансном агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации. Данные проанализированы с использованием программы STATISTICA 10.0. и языка программирования «R 4.1».

Результаты. При анализе агрегатограмм у пациентов общей группы выявлены следующие показатели: 1ASPI-test 19,0 [11,0; 50,5] U, 2ASPI-test 26,0 [18,0; 36,0] U, 3ASPI-test 21,0 [14,0; 30,0] U ($p = 0,0003$); 1ADP-test 29,0 [16,0; 46,0] U, 2ADP-test 35,0 [25,0; 48,0] U, 3ADP-test 27,0 [21,0; 40,5] U ($p = 0,0012$); 1TRAP-test 76,0 [57,0; 100,0] U, 2TRAP-test 100,0 [83,5;

116,5] U, 3TRAP-test 90,0 [74,5; 108,0] U ($H = 17,82$, $p < 0,00001$). Повышенные значения агрегатограммы, свидетельствующие о наличии высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) (недостаточного ответа на антиагрегационную терапию) выявлены исходно у 43 пациентов (33,3%) по ASPI-test, у 29 пациентов (22,5%) по ADP-test, у 20 пациентов (15,5%) по ASPI-test+ADP-test, при повторном исследовании – у 46 пациентов (35,6%) по ASPI-test, у 31 пациента (24,0%) по ADP-test, у 18 пациентов (13,9%) по ASPI-test+ADP-test, при третьем – у 30 пациентов (23,3%) по ASPI-test, у 20 пациентов (15,5%) по ADP-test, у 12 пациентов (9,3%) по ASPI-test+ADP-test. Динамика изменений агрегатограммы и ВОРТ в возрастных подгруппах носила подобный характер.

Выводы. Выявлен высокий процент пациентов с ИМ с недостаточным ответом к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу в разные сроки начала развития ИМ. Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от возраста пациентов. Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от типа проводимой реперфузионной терапии (только ТЛТ или ТЛТ+ЧКВ). Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от типа имплантируемых стентов.

DYNAMICS OF HIGH RESIDUAL PLATELET REACTIVITY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN THROMBOLYTIC THERAPY

T. Pronko, V. Snezhitskiy, A. Kapytski

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Key words: myocardial infarction, platelet aggregation, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance.

FOR REFERENCES. T. Pronko, V. Snezhitskiy, A. Kapytski. Dynamics of high residual platelet reactivity in patients with myocardial infarction in thrombolytic therapy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2021, vol. 5, no. 2, pp. 1321–1328.

The aim of the study was to assess the incidence of high residual platelet reactivity in patients with myocardial infarction (MI), depending on the age and reperfusion therapy at different times from the onset of MI.

Methods. The study included 129 patients with acute Q-MI divided into subgroups (SG) depending on age: SG1 (31–44 years) – 14 persons (10.8%), SG2 (45–59 years) – 54 (41.9%), SG3 (60–74 years) – 61 (47.3%). All patients received thrombolytic therapy (TLT), and then 99 patients underwent delayed percutaneous coronary intervention (PCI). Platelet aggregation was assessed using a Multiplate

impedance aggregometer (Germany) with several aggregation inducers. The data were analyzed using the STATISTICA 10.0 package and R 4.1 programming language.

Results. The analysis of aggregatograms in patients of the general group revealed the following indicators: 1ASPI-test 19.0 [11.0; 50.5] U, 2ASPI-test 26.0 [18.0; 36.0] U, 3ASPI-test 21.0 [14.0; 30.0] U ($p = 0.0003$); 1ADP-test 29.0 [16.0; 46.0] U, 2ADP-test 35.0 [25.0; 48.0] U, 3ADP-test 27.0 [21.0; 40.5] U ($p = 0.0012$); 1TRAP-test 76.0 [57.0; 100.0] U, 2TRAP-test 100.0 [83.5; 116.5] U, 3TRAP-test 90.0 [74.5; 108.0] U ($H = 17.82$, $p < 0.00001$). Elevated values of the aggregatogram indicating the presence of high residual platelet

reactivity (HRPR) (insufficient response to antiplatelet therapy) were initially detected in 43 patients (33.3%) according to ASPI-test, in 29 patients (22.5%) according to ADP-test, in 20 patients (15.5%) according to ASPI-test + ADP-test, upon the first follow-up examination – in 46 patients (35.6%) according to ASPI-test, in 31 patients (24.0%) according to ADP-test, in 18 patients (13.9%) according to ASPI-test + ADP-test, upon the third follow-up examination, in 30 patients (23.3%) according to ASPI-test, in 20 patients (15.5%) according to ADP-test, in 12 patients (9.3%) by ASPI-test + ADP-test. The dynamics of changes of the aggregatogram and HRPR in the age subgroups had a similar pattern.

Активация тромбоцитов – ключевое звено атеротромбоза, ведущего к развитию острого инфаркта миокарда (ИМ), поэтому двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и блокаторм рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) P2RY12 тромбоцитов – клопидогрелом играет ключевую роль в профилактике атеротромбоза, так как данные лекарственные средства способны угнетать активность тромбоцитов и тем самым снижать риск тромбообразования [1, 2]. Одна из существенных проблем применения ДАТТ у пациентов с ИМ заключается в развитии резистентности к АСК в 5–48% и к клопидогрелу в 20–30% [3, 4]. Частота встречаемости недостаточной эффективности ДАТТ у пациентов с ИМ может варьировать в зависимости от сроков ИМ, от возраста и от проводимой реперфузионной терапии. Тромболитическая терапия (ТЛТ) остается одной из двух, наряду с предпочтительным первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), основных стратегий начальной реперфузии при остром ИМ с подъемом сегмента ST [1].

Цель исследования – оценить частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от возраста и проводимой реперфузионной терапии в разные сроки от начала развития ИМ.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 129 пациентов с острым Q-ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, проходивших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. В зависимости от возраста пациенты были поделены на подгруппы. Подгруппу (ПГ) 1 (31–44 года) составили 14 человек (10,8%), ПГ 2 (45–59 лет) – 54 человека (41,9%), ПГ 3 (60–74 года) – 61 человек (47,3%).

Критерии включения в исследование: наличие ИМ с подъемом сегмента ST не более 2-дневной давности, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: ИМ более 2-дневной давности, ИМ без подъема сегмента ST, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность

Conclusion. The study revealed a high percentage of patients with MI with an insufficient response to acetylsalicylic acid and clopidogrel at different times from the onset of MI. There were no differences in the indicators of the aggregatogram depending on the age of the patients. There were no differences in the indicators of the aggregatogram depending on the type of reperfusion therapy performed (only TLT or TLT + PCI). There were no differences in the indicators of the aggregatogram depending on the type of implanted stents.

выше НПА, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $180 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Все пациенты подвергались процедуре тромболитической терапии (ТЛТ), в дальнейшем 99 пациентам (76,7%) была выполнена процедура отсроченного ЧКВ. Из них 25 (25,3%) пациентам были имплантированы голометаллические стенты, 74 (74,7%) – стенты с лекарственным покрытием.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сутки, клопидогрел нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сутки, низкомолекулярные гепарины (клексан), фондапаринукс, аторвастатин нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20–40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), ингибиторы АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.

Все исследования проводились при поступлении в стационар (через не менее 12 часов от назначения нагрузочной дозы клопидогрела), через 12–14 и 28–30 дней от начала ИМ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 13.01.2016.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, электрокардиография, эхокардиография, биохимический анализ крови.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Trp-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (БОРТ) при

приеме АСК определялась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U, ВОРТ при приеме клопидогрела определялась по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U [5].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 и языка программирования «R 4.1». Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса), в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Три независимые группы сравнивали при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Для выявления динамики изменений показателей в каждой группе использовали ранговый критерий Фридмана с последующими попарными апостериорными сравнениями с использованием критерия Коновера (с поправкой Холма-Бонферрони для р-значений). Для сравнения результатов двух повторных измерений использовался парный критерий Вилкоксона. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 независимыми группами использовался точный критерий Фишера. При сравнении распределений бинарного показателя в одной и той же группе при 2 после-

довательных измерениях использовался критерий Мак-Немара с коррекцией Эдвардса. При попарных сравнениях по этому критерию результатов трёх измерений применялась поправка Холма-Бонферрони для р-значений. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, большинство обследуемых были мужчины (78,3%). Самыми частыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний были артериальная гипертензия (96,1%), гиперхолестеринемия (89,1%), курение (62,0%), отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям наследственность (55,0%). Обращает на себя внимание непродолжительный анамнез ИБС у обследуемых лиц, так у 72 человек (55,8%) ИБС дебютировала в виде ИМ, у 15 человек (11,6%) продолжительность ИБС была до 6 месяцев, у 27 человек (21,0%) – от 1 года до 5 лет, и только у 15 человек (11,6%) был более длительный (от 8 до 30 лет) анамнез ИБС. У пациентов ПГЗ в качестве тромболитического средства чаще использовалась стрептокиназа по

Таблица 1.
Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда

Показатели	Общая группа, n = 129	ПГ1, n = 14	ПГ2, n = 54	ПГ3, n = 61
Возраст, лет	57,9±10,5	39,4±3,6	52,1±3,8	67,3±4,4
Мужчины / Женщины, n (%)	101 (78,3%) / 28 (21,7%)	14 (100%) / 0 (0%)	51 (94,4%) / 3 (5,6%)	36 (59,0%) / 25 (41,0%)
Локализация ИМ (передний / задний), n (%)	65 (50,4%) / 64 (49,6%)	7 (50,0%) / 7 (50,0%)	27 (50,0%) / 27 (50,0%)	31 (50,8%) / 30 (49,2%)
Вид ТЛТ, n (%)				
Стрептокиназа	57 (44,2%)	3 (21,4%)*	17 (31,5%)**	37 (60,6%)
Альтеплаза	46 (35,7%)	7 (50,0%)	25 (46,3%)**	14 (23,0%)
Тенектеплаза	26 (20,1%)	4 (28,6%)	12 (22,2%)	10 (16,4%)
ЧКВ, n (%)	99 (76,7%)	10 (71,4%)	44 (81,5%)	45 (73,8%)
Стенты с покрытием / без покрытия, n (%)	74 (74,7%) / 25 (25,3%)	8 (80,0%) / 2 (20,0%)	33 (75,0%) / 11 (25,0%)	34 (75,6%) / 11 (24,4%)
Количество стентов, штук	2,0 [1,0; 2,5]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 3,0]
Продолжительность ИБС, лет	2,2±5,1	0,65±2,1	1,2±3,0	3,4±6,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	13 (10,1%)	1 (7,1%)	3 (5,6%)	9 (14,8%)
Артериальная гипертензия, n (%) / продолжительность (лет)	124 (96,1%) / 5,0 [1,0; 10,0]	14 (100%) / 1,0 [0,0; 10,0]	51 (94,4%) / 3,5 [0,8; 9,5]	59 (96,7%) / 10,0 [1,5; 18,0]
Сахарный диабет, n (%)	15 (11,6%)	0 (0%)	4 (7,4%)	11 (18,0%)
Курение, n (%)	80 (62,0%)	12 (85,7%)	45 (83,3%)	23 (37,7%)
Продолжительность курения, лет	30,7±12,6	20,0±6,8	29,2±10,5	39,7±13,3
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [20,0; 30,0]	20,0 [10,0; 25,0]	20,0 [20,0; 30,0]	20,0 [10,0; 25,0]
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6±4,4	28,6±4,0	28,7±4,4	28,4±4,6
Окружность талии, см	99,3±11,5	97,2±11,4	99,2±11,0	99,9±12,0
Лица с ожирением	43 (33,3%)	5 (35,7%)	18 (33,3%)	20 (32,8%)
Тропонин, нг/л	7,9 [2,4; 17,1]	6,7 [2,7; 13,5]	8,6 [2,2; 13,3]	8,5 [2,1; 21,0]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,8; 6,0]	5,1 [4,8; 5,8]	5,1 [4,6; 5,8]	5,6 [4,8; 6,6]
Общий холестерин, ммоль/л	6,4 [5,1; 7,5]	6,2 [4,8; 7,7]	6,9 [5,7; 7,9]	5,8 [4,7; 7,1]
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [78,0; 97,0]	84,3 [73,0; 92,5]	86,5 [77,5; 96,0]	87,0 [79,0; 101,5]
Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [66,5; 92,5]	97,0 [87,0; 109,5]	85,5 [73,5; 99,5]	74,0 [60,0; 86,0]

Примечания: * – достоверные различия по сравнению с ПГ3, где * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Table 1.
Clinical characteristics
of patients
with myocardial
infarction

Indicators	General group, n = 129	SG1, n = 14	SG2, n = 54	SG3, n = 61
Age, years	57.9±10.5	39.4±3.6	52.1±3.8	67.3±4.4
Men /	101 (78.3%) /	14 (100%) /	51 (94.4%)	36 (59.0%)
Women, n (%)	28 (21.7%)	0 (0%)	3 (5.6%)	25 (41.0%)
MI localization (anterior /	65 (50.4%) /	7 (50.0%) /	27 (50.0%) /	31 (50.8%)
posterior), n (%)	64 (49.6%)	7 (50.0%)	27 (50.0%)	30 (49.2%)
Type of thrombolytic therapy, n (%)				
Streptokinase	57 (44.2%)	3 (21.4%)*	17 (31.5%)**	37 (60.6%)
Alteplase	46 (35.7%)	7 (50.0%)	25 (46.3%)**	14 (23.0%)
Tenecteplase	26 (20.1%)	4 (28.6%)	12 (22.2%)	10 (16.4%)
PCI, n (%)	99 (76.7%)	10 (71.4%)	44 (81.5%)	45 (73.8%)
Bare metal (uncoated) stents /	74 (74.7%) /	8 (80.0%) /	33 (75.0%) /	34 (75.6%) /
drug-eluting stents, n (%)	25 (25.3%)	2 (20.0%)	11 (25.0%)	11 (24.4%)
Number of stents, pieces	2.0 [1.0; 2.5]	1.0 [1.0; 2.0]	2.0 [1.0; 2.5]	2.0 [1.0; 3.0]
Duration of Coronary Heart Disease, years	2.2±5.1	0.65±2.1	1.2±3.0	3.4±6.5
A history of myocardial infarction, n (%)	13 (10.1%)	1 (7.1%)	3 (5.6%)	9 (14.8%)
Arterial hypertension, n (%) /	124 (96.1%) /	14 (100%) /	51 (94.4%) /	59 (96.7%)
duration (years)	5.0 [1.0; 10.0]	1.0 [0.0; 10.0]	3.5 [0.8; 9.5]	10.0 [1.5; 18.0]
Diabetes mellitus, n (%)	15 (11.6%)	0 (0%)	4 (7.4%)	11 (18.0%)
Smoking, n (%)	80 (62.0%)	12 (85.7%)	45 (83.3%)	23 (37.7%)
Duration of smoking, years	30.7±12.6	20.0±6.8	29.2±10.5	39.7±13.3
The number of cigarettes per day	20.0 [20.0; 30.0]	20.0 [10.0; 25.0]	20.0 [20.0; 30.0]	20.0 [10.0; 25.0]
Body mass index, kg/m ²	28.6±4.4	28.6±4.0	28.7±4.4	28.4±4.6
Waist circumference, cm	99.3±11.5	97.2±11.4	99.2±11.0	99.9±12.0
Persons with obesity, n (%)	43 (33.3%)	5 (35.7%)	18 (33.3%)	20 (32.8%)
Troponin, ng/l	7.9 [2.4; 17.1]	6.7 [2.7; 13.5]	8.6 [2.2; 13.3]	8.5 [2.1; 21.0]
Glucose, mmol/l	5.4 [4.8; 6.0]	5.1 [4.8; 5.8]	5.1 [4.6; 5.8]	5.6 [4.8; 6.6]
Total cholesterol, mmol/l	6.4 [5.1; 7.5]	6.2 [4.8; 7.7]	6.9 [5.7; 7.9]	5.8 [4.7; 7.1]
Creatinine, μmol/l	87.0 [78.0; 97.0]	84.3 [73.0; 92.5]	86.5 [77.5; 96.0]	87.0 [79.0; 101.5]
Glomerular filtration rate according	82.0 [66.5; 92.5]	97.0 [87.0; 109.5]	85.5 [73.5; 99.5]	74.0 [60.0; 86.0]
to the formula CKD-EPI, ml/min/1.73 m ²				

Notes: * – significant differences in comparison with SG3, where * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

сравнению с ПГ1 ($p < 0,05$) и ПГ2 ($p < 0,01$), реже назначалась альтеплаза, по сравнению ПГ2 ($p < 0,01$).

Показатели агрегометрии в обследованных подгруппах представлены в таблице 2.

Гипотеза о существовании различий между показателями ASPI-test, ADP-test, TRAP-test в динамике в общей группе пациентов с Q-ИМ проверена с помощью критерия Фридмана (таблица 2). При попарном сравнении показателей происходило нарастание значений ASPI-test 2 ($p < 0,0001$), ADP-test 2 ($p < 0,001$) и TRAP-test 2 ($p < 0,0001$) к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, с последующим снижением показателей ASPI-test 3 ($p < 0,01$), ADP-test 3 ($p < 0,001$) и TRAP-test 3 ($p < 0,01$) к 28–30 суткам по сравнению с данными второго измерения. Значения TRAP-test 3 были выше, по сравнению с исходными значениями TRAP-test 1 ($p < 0,001$).

Динамика изменений агрегатограммы в подгруппах носила подобный характер. Однако, скорее всего, в силу малочисленности выборки в ПГ1 различия были недостоверными. В ПГ2 и ПГ3 получены достоверные различия между повторными измерениями для ASPI-test, ADP-test, TRAP-test с помощью критерия Фридмана (таблица 2). При попарном сравнении показателей в ПГ2 выявлены различия между ADP-test 2 и ADP-test 3 ($p < 0,05$) и изменение показателей TRAP-test:

сначала происходило нарастание значений TRAP-test 2 ($p < 0,0001$) к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, в последующем – снижение значений TRAP-test 3 ($p < 0,05$) к 28–30 суткам по сравнению с данными второго измерения. При попарном сравнении показателей в ПГ3 происходило нарастание значений ASPI-test 2 ($p < 0,001$), ADP-test 2 ($p < 0,05$) и TRAP-test 2 ($p < 0,0001$) к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, с последующим снижением показателей ASPI-test 3 ($p < 0,05$) к 28–30 суткам по сравнению с данными второго измерения. Значения TRAP-test 3 были выше, по сравнению с исходными значениями TRAP-test 1 ($p < 0,05$).

При сравнении показателей агрегатограммы в разные сроки исследования между возрастными подгруппами различий получено не было (таблица 2), что позволило для дальнейшего анализа объединить всех пациентов.

Частота встречаемости ВОРТ по данным агрегометрии в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у пациентов общей группы происходило снижение частоты ВОРТ по ASPI-test к 28–30 суткам по сравнению с данными, полученными на 12–14 сутки ИМ ($p < 0,05$). К 28–30 суткам частота встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) была ниже, по сравнению с данными, полученными на 12–14 сутки ИМ ($p < 0,01$).

Таблица 2.
Показатели
импедансной
агрегометрии
в подгруппах
с разным возрастом

Показатели	Общая группа	ПГ1	ПГ2	ПГ3	Критерий Н Краскелла-Уоллиса, р
ASPI-test 1	19,0 [11,0; 50,5]	23,0 [11,5; 63,0]	20,5 [12,0; 71,5]	17,0 [7,5; 31,0]	3,26; p = 0,19
ASPI-test 2	26,0 [18,0; 36,0]****	28,0 [17,5; 48,5]	28,0 [17,5; 44,0]	24,0 [18,0; 31,5]***	2,34; p = 0,3
ASPI-test 3	21,0 [14,0; 30,0]##	23,0 [18,0; 33,0]	23,0 [14,0; 34,5]	20,0 [14,0; 27,0]#	1,36; p = 0,5
Критерий Фридмана, р	21,2 p = 0,00003	0,67 p = 0,71	7,4 p = 0,025	15,9 p = 0,00036	
ADP-test 1	29,0 [16,0; 46,0]	26,0 [17,0; 58,0]	33,0 [18,0; 56,0]	27,0 [14,0; 40,5]	2,3; p = 0,3
ADP-test 2	35,0 [25,0; 48,0]***	45,0 [21,0; 75,5]	37,0 [27,5; 51,5]	33,0 [25,0; 44,0]*	3,0; p = 0,22
ADP-test 3	27,0 [21,0; 40,5]###	40,0 [22,0; 52,5]	27,0 [21,5; 43,5]#	25,0 [19,0; 38,0]	2,4; p = 0,29
Критерий Фридмана, р	18,0 p = 0,00012	4,4 p = 0,11	8,3 p = 0,015	8,6 p = 0,014	
TRAP-test 1	76,0 [57,0; 100,0]\$\$\$	73,5 [62,0; 109,5]	81,0 [58,5; 106,0]	74,0 [50,5; 99,5]§	2,5; p = 0,28
TRAP-test 2	100,0 [83,5; 116,5]****	104,0 [86,5; 126,5]	101,0 [82,0; 121,0]****	97,0 [84,0; 116,0]****	0,8; p = 0,67
TRAP-test 3	92,0 [74,5; 108,0]##	103,0 [82,5; 112,0]	91,0 [80,0; 104,0]#	90,0 [71,0; 107,5]	1,5; p = 0,5
Критерий Фридмана, р	43,2 p < 0,00001	4,5 p = 0,10	20,9 p = 0,00003	19,4 p = 0,00006	

Примечание: * – достоверные различия между первым и вторым измерениями, где * – p < 0,05; *** – p < 0,001; **** – p < 0,0001; # – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # – p < 0,05; ## – p < 0,01; ### – p < 0,001; § – достоверные различия между первым и третьим измерениями, где § – p < 0,05; \$\$\$ – p < 0,001. Для критерия Краскелла-Уоллиса число степеней свободы df = 2, для критерия Фридмана – df = 2 также.

Table 2.
Indicators of impedance
aggregometry
in subgroups
with different ages

Indicators	General group	SG1	SG2	SG3	Kruskall-Wallis criterion H, p
ASPI-test 1	19.0 [11.0; 50.5]	23.0 [11.5; 63.0]	20.5 [12.0; 71.5]	17.0 [7.5; 31.0]	3.26; p = 0.19
ASPI-test 2	26.0 [18.0; 36.0]****	28.0 [17.5; 48.5]	28.0 [17.5; 44.0]	24.0 [18.0; 31.5]***	2.34; p = 0.3
ASPI-test 3	21.0 [14.0; 30.0]##	23.0 [18.0; 33.0]	23.0 [14.0; 34.5]	20.0 [14.0; 27.0]#	1.36; p = 0.5
Friedman criterion, p	21.2 p = 0.00003	0.67 p = 0.71	7.4 p = 0.025	15.9 p = 0.00036	
ADP-test 1	29.0 [16.0; 46.0]	26.0 [17.0; 58.0]	33.0 [18.0; 56.0]	27.0 [14.0; 40.5]	2.3; p = 0.3
ADP-test 2	35.0 [25.0; 48.0]***	45.0 [21.0; 75.5]	37.0 [27.5; 51.5]	33.0 [25.0; 44.0]*	3.0; p = 0.22
ADP-test 3	27.0 [21.0; 40.5]###	40.0 [22.0; 52.5]	27.0 [21.5; 43.5]#	25.0 [19.0; 38.0]	2.4; p = 0.29
Friedman criterion, p	18.0 p = 0.00012	4.4 p = 0.11	8.3 p = 0.015	8.6 p = 0.014	
TRAP-test 1	76.0 [57.0; 100.0]\$\$\$	73.5 [62.0; 109.5]	81.0 [58.5; 106.0]	74.0 [50.5; 99.5]§	2.5; p = 0.28
TRAP-test 2	100.0 [83.5; 116.5]****	104.0 [86.5; 126.5]	101.0 [82.0; 121.0]****	97.0 [84.0; 116.0]****	0.8; p = 0.67
TRAP-test 3	92.0 [74.5; 108.0]##	103.0 [82.5; 112.0]	91.0 [80.0; 104.0]#	90.0 [71.0; 107.5]	1.5; p = 0.5
Friedman criterion, p	43.2 p < 0.00001	4.5 p = 0.10	20.9 p = 0.00003	19.4 p = 0.00006	

Note: * – significant differences between the first and second measurements, where * – p < 0.05; *** – p < 0.001; **** – p < 0.0001; # – significant differences between the second and third measurements, where # – p < 0.05; ## – p < 0.01; ### – p < 0.001; § – significant differences between the first and third measurements, where § – p < 0.05; \$\$\$ – p < 0.001. For the Kruskal-Wallis criterion, the number of degrees of freedom df = 2, for the Friedman criterion – df = 2 as well.

В остальном различий по частоте встречаемости ВОРТ ни в динамике в подгруппах, ни между возрастными подгруппами не выявлено (таблица 3).

Для определения влияния проводимой терапии на показатели агрегометрии мы поделили пациентов на следующие группы:

группа А – 30 пациентов, которым проводилась только ТЛТ, группа В – 99 пациентов, которым после ТЛТ проводилась процедура отсроченного ЧКВ. В зависимости от типа имплантируемых стентов, группа В была разбита на подгруппы (ПГ): ПГВ1 – 25 пациентов, которым были имплантированы

Таблица 3. Частота встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов в подгруппах с разным возрастом

ВОРТ	Общая группа n = 129	ПГ1 n = 14	ПГ2 n = 54	ПГ3 n = 61
ASPI-test 1	43 (33,3%)	6 (42,9%)	20 (37,0%)	17 (27,9%)
ADP-test 1	29 (22,5%)	4 (28,6%)	16 (31,4%)	9 (14,8%)
ASPI+ADP 1	20 (15,5%)	3 (21,4%)	11 (20,4%)	6 (9,8%)
Всего ВОРТ	52 (40,3%)	7 (50,0%)	25 (46,3%)	20 (32,7%)
ASPI-test 2	46 (35,6%)	6 (42,9%)	23 (42,6%)	17 (27,9%)
ADP-test 2	31 (24,0%)	6 (42,9%)	13 (24,1%)	12 (19,7%)
ASPI+ADP 2	18 (13,9%)	4 (28,6%)	8 (14,8%)	6 (9,8%)
Всего ВОРТ	59 (45,7%)	8 (57,1%)	28 (51,9%)	23 (37,7%)
ASPI-test 3	30 (23,3%)#	4 (28,6%)	16 (29,6%)	10 (16,4%)
ADP-test 3	20 (15,5%)	4 (28,6%)	9 (16,7%)	7 (11,5%)
ASPI+ADP 3	12 (9,3%)	2 (14,3%)	5 (9,3%)	5 (8,2%)
Всего ВОРТ	38 (29,5%)##	6 (42,9%)	20 (37,0%)	12 (19,7%)

Примечание: ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов; # – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Table 3. The incidence of high residual platelet reactivity in subgroups with different ages

HTPR	General group n = 129	SG1 n = 14	SG2 n = 54	SG3 n = 61
ASPI-test 1	43 (33.3%)	6 (42.9%)	20 (37.0%)	17 (27.9%)
ADP-test 1	29 (22.5%)	4 (28.6%)	16 (31.4%)	9 (14.8%)
ASPI+ADP 1	20 (15.5%)	3 (21.4%)	11 (20.4%)	6 (9.8%)
Total HTPR	52 (40.3%)	7 (50.0%)	25 (46.3%)	20 (32.7%)
ASPI-test 2	46 (35.6%)	6 (42.9%)	23 (42.6%)	17 (27.9%)
ADP-test 2	31 (24.0%)	6 (42.9%)	13 (24.1%)	12 (19.7%)
ASPI+ADP 2	18 (13.9%)	4 (28.6%)	8 (14.8%)	6 (9.8%)
Total HTPR	59 (45.7%)	8 (57.1%)	28 (51.9%)	23 (37.7%)
ASPI-test 3	30 (23.3%)#	4 (28.6%)	16 (29.6%)	10 (16.4%)
ADP-test 3	20 (15.5%)	4 (28.6%)	9 (16.7%)	7 (11.5%)
ASPI+ADP 3	12 (9.3%)	2 (14.3%)	5 (9.3%)	5 (8.2%)
Total HTPR	38 (29.5%)##	6 (42.9%)	20 (37.0%)	12 (19.7%)

Note: HTPR – high on treatment platelet reactivity; # – significant differences between the second and third measurements, where # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Таблица 4. Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разной терапией

Показатели	Группа А ТЛТ n = 30	Группа В ТЛТ+ЧКВ n = 99	ПГ В1 Голометаллические стенты n = 25	ПГ В2 стенты с покрытием n = 74
ASPI-test 1	25,0 [19,0; 53,0]	17,0 [9,0; 50,0]	18,0 [12,0; 35,0]	16,0 [7,0; 50,0]
ASPI-test 2	26,0 [18,0; 35,0]	26,0 [18,0; 36,0]***	26,0 [18,0; 31,0]	26,0 [19,0; 37,0]**
ASPI-test 3	24,0 [18,0; 31,0]	21,0 [14,0; 28,0]###	20,0 [17,0; 25,0]	21,5 [12,5; 30,0]###
Критерий Фридмана, p	0,56 p = 0,75	21,9 p = 0,00002	5,6 p = 0,06	16,5 p = 0,00026
ADP-test 1	36,5 [22,0; 54,0]	28,0 [17,5; 43,0]	32,0 [18,0; 46,0]	25,0 [14,0; 40,0]
ADP-test 2	34,0 [27,0; 46,0]	35,0 [25,0; 49,0]****	37,0 [29,0; 53,0]	35,0 [25,0; 44,0]***
ADP-test 3	31,0 [21,0; 45,0]	27,0 [21,0; 40,0]###	25,0 [23,0; 54,0]	27,5 [21,0; 39,0]##
Критерий Фридмана, p	2,1 p = 0,35	21,5 p = 0,00002	4,6 p = 0,09	16,9 p = 0,00021
TRAP-test 1	81,0 [63,0; 109,0]	74,5 [51,0; 99,0]\$\$\$	73,0 [50,5; 88,0]\$\$\$	75,0 [51,0; 100,0]\$\$
TRAP-test 2	99,0 [77,0; 117,0]	100,0 [87,0; 116,0]****	100,0 [78,0; 114,0]**	100,5 [87,0; 117,0]****

голометаллические стенты, ПГВ2 – 74 пациента, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разной терапией представлены в таблице 4.

В исследуемых группах, поделенных в зависимости от проводимой терапии, гипотеза о существовании различий между повторными измерениями показателей: ASPI-test, ADP-test, TRAP-test была проверена с помощью критерия Фридмана (таблица 4). Как видно из таблицы 4, достоверные отличия для всех исследуемых показателей в динамике получены для группы В и ПГВ2 и по TRAP-test для ПГ В1. При попарном сравнении показателей в группе В значения ASPI-test 2 ($p < 0,001$), ADP-test 2 ($p < 0,0001$) и TRAP-test 2 ($p < 0,0001$) нарастают к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, в последующем к 28–30 суткам снижались показатели ASPI-test 3 ($p < 0,001$), ADP-test 3 ($p < 0,001$) и TRAP-test 3 ($p < 0,001$) по сравнению с данными второго измерения. Значения TRAP-test 3 были выше, по сравнению с исходными значениями TRAP-test 1 ($p < 0,01$) (таблица 4). Подобная динамика показателей наблюдалась и в ПГ В2. В ПГ В1 также сначала происходило нарастание значений TRAP-test 2 ($p < 0,0001$) к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, в последующем – снижение значений TRAP-test 3 ($p < 0,05$) к 28–30 суткам по сравнению с данными второго измерения. Значения TRAP-test 3 были выше, по сравнению с исходными значениями TRAP-test 1 ($p < 0,001$) (таблица 4).

Достоверных различий показателей агрегограммы между группой А и группой В получено не было, так же, как и не было получено различий по показателям агрегограммы между ПГ В1 и ПГ В2.

Частота встречаемости ВОРТ по данным агрегометрии в исследуемых группах представлена в таблице 5.

Окончание табл. 4

Показатели	Группа А ТЛТ n = 30	Группа В ТЛТ+ЧКВ n = 99	ПГ В1 Голометалли-чекские стенты n = 25	ПГ В2 стенты с покрытием n = 74
TRAP-test 3	94,0 [91,0; 108,0]	89,0 [74; 106,0]###	92,5 [75,0; 105,5]	87,0 [73,5; 106,0]###
Критерий Фридмана, p	2,4 p = 0,29	44,7 P < 0,00001	16,6 p = 0,00025	32,4 P < 0,00001

Примечание: * – достоверные различия между первым и вторым измерениями, где ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; **** – p < 0,0001; # – достоверные различия между вторым и третьим измерениями, где ## – p < 0,01; ### – p < 0,001; \$ – достоверные различия между первым и третьим измерениями, где \$\$ – p < 0,01; \$\$\$ – p < 0,001. Число степеней свободы для критерия Фридмана df = 2.

Indicators	Group A Thrombolysis n = 30	Group B Thrombolysis + PCI n = 99	SG B1 Bare metal (uncoated) stents n = 25	SG B2 Drug-eluting stents n = 74
ASPI-test 1	25.0 [19.0; 53.0]	17.0 [9.0; 50.0]	18.0 [12.0; 35.0]	16.0 [7.0; 50.0]
ASPI-test 2	26.0 [18.0; 35.0]	26.0 [18.0; 36.0]***	26.0 [18.0; 31.0]	26.0 [19.0; 37.0]**
ASPI-test 3	24.0 [18.0; 31.0]	21.0 [14.0; 28.0]###	20.0 [17.0; 25.0]	21.5 [12.5; 30.0]###
Friedman criterion, p	0.56 p = 0.75	21.9 p = 0.00002	5.6 p = 0.06	16.5 p = 0.00026
ADP-test 1	36.5 [22.0; 54.0]	28.0 [17.5; 43.0]	32.0 [18.0; 46.0]	25.0 [14.0; 40.0]
ADP-test 2	34.0 [27.0; 46.0]	35.0 [25.0; 49.0]****	37.0 [29.0; 53.0]	35.0 [25.0; 44.0]***
ADP-test 3	31.0 [21.0; 45.0]	27.0 [21.0; 40.0]###	25.0 [23.0; 54.0]	27.5 [21.0; 39.0]##
Friedman criterion, p	2.1 p = 0.35	21.5 p = 0.00002	4.6 p = 0.09	16.9 p = 0.00021
TRAP-test 1	81.0 [63.0; 109.0]	74.5 [51.0; 99.0]\$\$\$	73.0 [50.5; 88.0]\$\$\$	75.0 [51.0; 100.0]\$\$
TRAP-test 2	99.0 [77.0; 117.0]	100.0 [87.0; 116.0]****	100.0 [78.0; 114.0]**	100.5 [87.0; 117.0]****
TRAP-test 3	94.0 [91.0; 108.0]	89.0 [74; 106.0]###	92.5 [75.0; 105.5]	87.0 [73.5; 106.0]###
Friedman criterion, p	2.4 p = 0.29	44.7 P < 0.00001	16.6 p = 0.00025	32.4 P < 0.00001

Note: * – significant differences between the first and second measurements, where ** – p < 0.01; *** – p < 0.001; **** – p < 0.0001; # – significant differences between the second and third measurements, where ## – p < 0.01; ### – p < 0.001; \$ – significant differences between the first and third measurements, where \$\$ – p < 0.01; \$\$\$ – p < 0.001. The number of degrees of freedom for the Friedman test is df = 2.

Table 4.
Impedance
aggregometry indices
in subgroups
with different therapy

Как видно из таблицы 5, в ПГ В2 к 28–30 суткам частота встречаемости недостаточного ответа на ДАТТ (общая ВОРТ) была ниже, по сравнению с данными, полученными на 12–14 сутки ИМ (p < 0,01). В остальном различий по частоте встречаемости ВОРТ ни в динамике в пределах одной группы, ни между группами с различным лечением не выявлено (таблица 5).

В нашем исследовании обнаружено высокое количество пациентов с наличием ВОРТ (недостаточным ответом на ДАТТ) исходно 40,3% с последующим увеличением до 45,7%. Подобные изменения активности тромбоцитов на 10–14 сутки ИМ находили и другие авторы [6–8]. Более того, есть работы, в которых находили наличие ВОРТ при терапии ИМ прасугрелом и тикагрелором, однако цифры ВОРТ были значительно меньшими у 3% получающих прасугрел и у 4% получающих тикагрелор [9]. Есть работы, в которых показано положительное влияние проведенной ТЛТ стрептокиназой на показатели агрегации тромбоцитов, что проявлялось удлинением

времени наступления максимального агрегационного ответа при концентрации АДФ-индуктора 1,5 мкМ [10]. В нашей работе значимых колебаний агрегатограммы на фоне только ТЛТ не выявлено. Наличие ВОРТ у пациентов с ИМ ассоциировано с высоким риском развития повторных ишемических событий, включая развитие ИМ, инсульта, тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистых причин [2, 11, 12]. Поэтому определение агрегации тромбоцитов может быть полезным для оптимизации антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИМ.

Заключение

У пациентов с Q-ИМ общей группы происходило нарастание значений ASPI-test 2 (p < 0,0001), ADP-test 2 (p < 0,001) и TRAP-test 2 (p < 0,0001) к 12–14 суткам ИМ по сравнению с исходными данными, с последующим снижением значений ASPI-test 3 (p < 0,01), ADP-test 3 (p < 0,001) и TRAP-test 3 (p < 0,01) к 28–30 суткам по сравнению с данными вто-

Таблица 5.
Частота встречаемости
высокой остаточной
реактивности
тромбоцитов
в подгруппах
с разной терапией

ВОРТ	Группа А ТЛТ n = 30	Группа В ТЛТ+ЧКВ n = 99	ПГ В1 Голометаллические стенты n = 25	ПГ В2 Стенты с покрытием n = 74
ASPI-test 1	11 (36,7%)	32 (32,3%)	7 (28,0%)	25 (33,8%)
ADP-test 1	9 (30,0%)	20 (20,2%)	6 (24,0%)	14 (18,9%)
ASPI+ADP 1	6 (20,0%)	14 (14,1%)	2 (8,0%)	12 (16,2%)
Всего ВОРТ	14 (46,7%)	38 (38,4%)	11 (44,0%)	27 (36,5%)
ASPI-test 2	14 (46,7%)	32 (32,3%)	6 (24,0%)	26 (35,1%)
ADP-test 2	7 (23,3%)	24 (24,2%)	7 (28,0%)	17 (22,9%)
ASPI+ADP 2	3 (10,0%)	15 (15,2%)	4 (16,0%)	11 (14,9%)
Всего ВОРТ	18 (60,0%)	41 (41,4%)	9 (36,0%)	32 (43,2%)
ASPI-test 3	8 (26,7%)	22 (22,2%)	5 (20,0%)	17 (22,9%)
ADP-test 3	5 (16,7%)	15 (15,2%)	6 (24,0%)	9 (12,2%)
ASPI+ADP 3	2 (6,7%)	10 (10,1%)	3 (12,0%)	7 (9,5%)
Всего ВОРТ	11 (36,7%)	27 (27,3%)	8 (32,0%)	19 (25,7%)#

Примечание: ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов; # – достоверные различия между вторым и третьим измерениями ($p < 0,05$).

Table 5.
The incidence
of high residual platelet
reactivity in subgroups
with different therapy

HTPR	Group A Thrombolysis n = 30	Group B Thrombolysis + PCI n = 99	SG B1 Bare metal (uncoated) stents n = 25	SG B2 Drug-eluting stents n = 74
ASPI-test 1	11 (36.7%)	32 (32.3%)	7 (28.0%)	25 (33.8%)
ADP-test 1	9 (30.0%)	20 (20.2%)	6 (24.0%)	14 (18.9%)
ASPI+ADP 1	6 (20.0%)	14 (14.1%)	2 (8.0%)	12 (16.2%)
Total HTPR	14 (46.7%)	38 (38.4%)	11 (44.0%)	27 (36.5%)
ASPI-test 2	14 (46.7%)	32 (32.3%)	6 (24.0%)	26 (35.1%)
ADP-test 2	7 (23.3%)	24 (24.2%)	7 (28.0%)	17 (22.9%)
ASPI+ADP 2	3 (10.0%)	15 (15.2%)	4 (16.0%)	11 (14.9%)
Total HTPR	18 (60.0%)	41 (41.4%)	9 (36.0%)	32 (43.2%)
ASPI-test 3	8 (26.7%)	22 (22.2%)	5 (20.0%)	17 (22.9%)
ADP-test 3	5 (16.7%)	15 (15.2%)	6 (24.0%)	9 (12.2%)
ASPI+ADP 3	2 (6.7%)	10 (10.1%)	3 (12.0%)	7 (9.5%)
Total HTPR	11 (36.7%)	27 (27.3%)	8 (32.0%)	19 (25.7%)#

Note: HTPR – high on treatment platelet reactivity; # – significant differences between the second and third measurements ($p < 0.05$).

рого измерения. Значения TRAP-test 3 были выше, по сравнению с исходными значениями TRAP-test 1 ($p < 0,001$). Повышенные значения агрегатограммы, свидетельствующие о наличии ВОРТ (недостаточного ответа на ДАТТ), выявлены исходно 40,3% пациентов с Q-ИМ общей группы. При повторном исследовании через 12–14 дней от начала развития ИМ ВОРТ была у 45,7% человек, а на 28–30 сутки от момента развития ИМ ВОРТ была у 29,5% пациентов. Не выявлено разли-

чий показателей агрегатограммы в зависимости от возраста пациентов. Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от типа проводимой реперфузионной терапии (только ТЛТ или ТЛТ+ЧКВ). Не выявлено различий показателей агрегатограммы в зависимости от типа имплантируемых стентов.

Конфликт интересов: отсутствует.

REFERENCES

- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M., Bucciarelli-Ducci Ch., Bueno H., Caforio A., Crea F., Goudevos J., Halvorsen S., Hindricks G., Kastrati A., Lenzen M. J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018, vol. 39 no. 2, pp. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- Ostrowska M., Kubica J., Adamski P., Kubica A., Eyleten C., Postula M., Toma A., Hengstenberg C., Siller-Matula J. M. Stratified Approaches to Antiplatelet Therapies Based on Platelet Reactivity Testing. *Front. Cardiovasc. Med*, 2019, vol. 6, pp. 176. doi: 10.3389/fcvm.2019.00176.
- Snoep J. D., Hovens M. M., Eikenboom J. C., van der Bom J. G., Huisman M. V. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis. *Archives of Internal Medicine*, 2007, vol. 167, no. 15, pp. 1593–1599. doi:10.1001/archinte.167.15.1593.
- Warlo E. M. K., Amesen H., Seljeflot L. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J*, 2019, vol. 17, no. 11, pp. 2–9. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
- Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. Multiplate® platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH*, 2007, pp. 1–35.
- Ogurov P. P., Kochetov A. G., Ljang O. V., Politidis R. R., Dzhabbaev A. D. Diagnostika agregatsionnoy aspirinorezistentnosti u bolnykh s perenesennym infarktom miokarda pri vtorichnoy profilaktike tromboticheskikh oslozhnenij [Diagnostics of aggregation aspirin resistance in patients with myocardial infarction with secondary prevention of thrombotic complications]. *Vestnik RUDN*, 2012, no. 2, pp. 116–121. (in Russian).
- Barinov Je. F., Sulaeva O. N., Kireeva M. A. Dinamika agregatsii trombocitov u pacientov s ostrym infarktom miokarda na fone patogeneticheskoy terapii [Dynamics of platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction under pathogenetic therapy]. *Vestnik problem biologii i mediciny*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 29–31. (in Russian).
- Grinshteyn I. Ju., Savchenko A. A., Grinshteyn Ju. I., Shimohina N. Ju., Petrova M. M., Gvozdev I. I. Dinamika izmenenij gemostaza i funkcional'noj aktivnosti neitrofilov u pacientov s raznoy chuvstvitel'nost'yu k acetylsalicylovoj kisloto pri ostrym infarkte miokarda [Dynamics of changes in hemostasis and functional activity of neutrophils in patients with different sensitivity to acetylsalicylic acid in acute myocardial infarction]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 2016, no. 8, pp. 36–41. (in Russian).
- Winter M. P., Schneeweiss T., Cremer R., Biesinger B., Hengstenberg C., Prüller F., Wallner M., Kolesnik E., von Lewinski D., Lang I. M., Siller-Matula J. M. Platelet reactivity patterns in patients treated with dual antiplatelet therapy. *Eur J Clin Invest*, 2019, vol. 49, no. 6, pp. e13102. doi: 10.1111/eci.13102.
- Poloneckij L. Z., Denisevich T. L., Mironchik V. V., Nedorezov V. L., Latyshev S. I., Truhan O. A. Vliyaniye tromboliticheskoy terapii streptokinazoy v sochetanii s alprostadilom na dinamiku pokazatelej gemostaza i reperfuzii u bol'nykh ostrym infarktom miokarda [Effect of thrombolytic therapy with streptokinase in combination with alprostadil on the dynamics of hemostasis and reperfusion parameters in patients with acute myocardial infarction]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika izdorstvo*, 2013, no. 5, pp. 11–20. (in Russian).
- Amin A. M., Chin L. Sh., Noor D., Kader A., Hay Y. K., Ibrahim B. The Personalization of Clopidogrel Antiplatelet Therapy: The Role of Integrative Pharmacogenetics and Pharmacometabolomics. *Cardiology Research and Practice*, 2017, vol. 2, pp. 17. doi: 10.1155/2017/8062796.
- Wurtz M. Aspirin in Coronary Artery Disease. An Appraisal of Functions and Limitations. *Danish Medical Journal*, 2015, vol. 62, no. 4, pp. B5011.

Поступила 04.11.2021