

## ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

<sup>1</sup>Пронько Т. П. (*tanya\_pronko@mail.ru*), <sup>1</sup>Снежицкий В. А. (*vsnezh@mail.ru*),

<sup>2</sup>Макарова Е. А., <sup>2</sup>Авсеевко А. А., <sup>3</sup>Харитоненко Т. В.

<sup>1</sup> УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», Гродно, Беларусь

<sup>3</sup>УЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации», Гродно, Беларусь

*Введение.* Одна из существенных проблем применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у пациентов с ИБС заключается в развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) и к клопидогрелю.

*Цель исследования.* Оценка особенностей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с разной чувствительностью к ДАТТ при стабильной стенокардии напряжения (ССН), перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

*Материал и методы.* Обследованы 60 пациентов с ССН, перенесших плановое ЧКВ и получавших ДАТТ. Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV, PDW, PCT, P-LCR проводили цитопроточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония. Оценка агрегации тромбоцитов вели на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации.

*Результаты.* Выявлено 45% пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ – ПГ2. TRAP-test составил  $90,62 \pm 18,37$  U в ПГ1,  $110,7 \pm 19,83$  U – в ПГ2,  $p < 0,05$ ; MPV был  $8,87 \pm 1,71$  фл в ПГ1,  $9,85 \pm 1,42$  фл – в ПГ2,  $p < 0,05$ ; P-LCR –  $29,74 \pm 5,38\%$  в ПГ1,  $33,96 \pm 5,70\%$  – в ПГ2,  $p < 0,05$ .

*Выводы.* У 45% пациентов с ССН имеется недостаточный ответ на ДАТТ, из них к АСК – у 18 человек (30%), к клопидогрелю – у 15 человек (25%), к двум препаратам одновременно – у 6 человек (10%). У пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ значения MPV и P-LCR достоверно выше, чем у лиц с нормальным ответом на ДАТТ. При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между показателями MPV, PCT, PLC-R между собой и значениями агрегатограммы, подтверждающие идею, что одним из факторов, снижающих эффективность ДАТТ, является изначально высокая активность тромбоцитов и их высокая гетерогенность по размерам.

**Ключевые слова:** импедансная агрегометрия, тромбоциты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель.

### Введение

В последние годы в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) растет доля чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), требующих применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов – клопидогрелем. Одна из существенных проблем применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС заключается в развитии резистентности к указанным средствам (5-48% к АСК и 20-30% к клопидогрелю) у пациентов со стабильными формами ИБС и с острым коронарным синдромом [1, 2, 3]. Резистентность к действию АСК и клопидогреля ассоциирована с высоким риском смерти, инфаркта миокарда или инсультов у пациентов, страдающих разными формами ИБС [4].

В развитии тромбоцитических осложнений взаимодействуют как минимум три компонента: эндотелий сосудов, тромбоциты и ферментные системы плазмы. Ведущую роль при этом играет гиперкоагуляционный синдром, триггером которого в значительной степени является увеличение активности тромбоцитов [5, 6].

Ранее для оценки агрегационной активности

тромбоцитов использовалась оптическая агрегометрия по методу Борна. Основные недостатки оптической агрегометрии – трудоемкость и длительность методики, отсутствие системы контроля качества, плохая воспроизводимость результатов теста [7]. Более широкое внедрение в клиническую практику оценки агрегационной способности тромбоцитов стало возможно с появлением новых методик, таких как импедансная агрегометрия, тромбоэластография, VerifyNow. Одним из современных прикроватных видов импедансной агрегометрии является мультиканальная агрегометрия Multiplate. В основе данного метода лежит измерение изменения электрического импеданса при агрегации тромбоцитов в цельной крови на плоских микроэлектродов. Метод не требует центрифугирования, т. е. проводится на интактных тромбоцитах в присутствии всех других клеток на поверхности, что максимально близко к процессу агрегации *in vivo*. Интерпретация результатов импедансной агрегометрии аналогична с оптической [8].

Современные гематологические анализаторы позволяют определять не только количество тромбоцитов в периферической крови, но и их морфометрические характеристики: MPV (Mean

Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов), P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов. Морфометрические характеристики тромбоцитов являются относительно новыми параметрами, но, согласно данным литературы, они отражают оценку функциональной активности тромбоцитов и их тромбогенности [9, 10].

Таким образом, появление более точных и быстрых методов оценки агрегационной активности тромбоцитов, их морфометрической характеристики позволяет не только выявить нарушение их функциональной активности, но и оценить эффективность ДААТ, осуществить подбор индивидуальной дозы препаратов.

**Цель** настоящего исследования – оценка особенностей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с разной чувствительностью к антиромбоцитарной терапии при стабильной стенокардии напряжения, перенесших плановое ЧКВ.

#### **Материал и методы**

В исследование были включены 60 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), перенесших плановое ЧКВ на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и получавших ДААТ (АСК и клопидогрель). Обследования проводились через 14 дней после проведения ЧКВ. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Критерии включения в исследование: наличие ССН, проведение ЧКВ, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: наличие острого инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз вен нижних конечностей, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность IIIБ и выше (III класс по NYHA), наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее 180 тыс/мкл, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Пациентам было выполнено ЧКВ с установкой стентов с лекарственным покрытием у 55% пациентов и стентов без лекарственного покрытия у 45%. Все пациенты принимали бета-блокаторы (бисопролол – 5-10 мг, метопролол – 50-100 мг), ингибиторы АПФ (лизиноприл – 5-20 мг, рамиприл – 5-10 мг), статины (аторвастатин – 10-20 мг, розувастатин – 5-20 мг), АСК – 75 мг, клопидогрель – 75 мг, молсидомин при болях за грудиной.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография для всех пациентов, включенных в исследование. Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ)) выполнялся на биохимическом анализаторе BS-200, Китай.

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов), P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов, проводили цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i, Япония.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии (multiplate) на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) – для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Тгар-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. При выполнении TRAP-test тромбоциты активируются пептидом TRAP-6, это пептид, имитирующий активацию тромбоцитов тромбином. Тромбин – наиболее сильный активатор тромбоцитов, его действие не блокируется АСК и клопидогрелем. Построение агрегатограмм и расчет результатов проводились автоматически. Основным параметром является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC). Данный показатель наиболее полно отражает тромбоцитарную активность. Переменная AUC представлена в виде единиц (unit – U) [11, 12].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса (при  $p < 0,05$  распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении; в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ( $Me [LQ; UQ]$ ) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, данные представлены в виде %, сравнивали с помощью Difference tests между двумя пропорциями. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** – Клиническая характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения

Показатели	ССН, n=60
Возраст, лет	58,6±7,2
Мужчины/женщины, n (%)	45 (75%)/15 (25%)
Продолжительность ИБС, лет	3,0 [1,0; 6,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	30 (50%)
Функциональный класс стенокардии I/II/III, n (%)	9 (15%)/21 (35%) / 30 (50%)
Хроническая сердечная недостаточность NYHA (I/II), n (%)	53 (88,3%)/7 (11,7%)
АГ, n (%) / продолжительность (лет)	56 (93,3%) / 7,0 [3,5; 15,0]
Сахарный диабет, n (%)	5 (8,3%)
Курение, n (%) / количество выкуриваемых сигарет в сутки, штук	24 (40%) / 20,0 [10,0; 20,0]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,5±4,6
Глюкоза, ммоль/л	5,60 [5,05; 6,50]
Общий холестерин, ммоль/л	4,61 [3,99; 5,70]
Триглицериды, ммоль/л	1,81 [1,29; 2,74]
Креатинин, мкмоль/л	87,0 [77; 100]
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	77,5±13,8
Уровень СРБ, мг/л	2,0 [1,0; 5,9]

Как видно из таблицы 1,0 средний возраст обследуемых лиц составил 58,6 года, среди них большинство было мужчин – 45 чел. (75%). Самым частым фактором риска была артериальная гипертензия, она регистрировалась у 93,3% пациентов. 40% пациентов курили, стаж курения составил 27,0±12,2 года, количество выкуриваемых сигарет составило 18,2±9,3 шт. в сутки. Сахарный диабет отмечался у 5 пациентов (8,3%), ожирение с индексом массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup> – у 33 человек (55%). Большинство пациентов (51,85%) на момент включения в исследование имели ССН II-III функционального класса, 30 пациентов (50%) перенесли в прошлом инфаркт миокарда.

Согласно инструкции работы на приборе Multiplate, при приеме АСК отрезная точка показателя АUC агрегатограммы ниже 30 U, при приеме клопидогреля – ниже 50 U [11, 12]. При

анализе агрегатограмм в нашем исследовании выявлено 27 пациентов (45%) с недостаточным ответом на ДАТТ. Из них со сниженной чувствительностью к АСК было 18 чел. (30%), со сниженной чувствительностью к клопидогрелю – 15 чел. (25%), со сниженным ответом к двум препаратам одновременно – 6 чел. (10%).

Для дальнейшего анализа пациенты были поделены на 2 подгруппы: первая подгруппа (ПГ1) – лица с нормальным ответом на ДАТТ, из них 25 мужчин и 8 женщин, вторая (ПГ2) – лица со сниженным ответом на ДАТТ, из них 20 мужчин и 7 женщин. По возрасту, полу, продолжительности АГ и ИБС пациенты в подгруппах не различались.

Как видно из таблицы 2, показатели агрегатограмм по ASPI-test и ADP-test в ПГ1 достоверно отличались от таковых у лиц ПГ2. Причем TRAP-test у пациентов ПГ2 был также выше по сравнению с пациентами ПГ1, (p<0,05), что говорит о изначально высокой агрегационной активности тромбоцитов в подгруппе со сниженным ответом на антитромбоцитарную терапию.

Как видно из таблицы 3, в подгруппах общее количество тромбоцитов не отличалось. Однако имелись различия по морфометрическим характеристикам тромбоцитов. Показатели MPV и P-LCR в ПГ2 были достоверно выше по сравнению с лицами с нормальным ответом на антитромбоцитарную терапию.

В нашем исследовании обнаружено высокое количество пациентов (45%) с недостаточным ответом на ДАТТ. В одном из Российских исследований у пациентов с ССН после ЧКВ отмечались более низкие цифры резистентности к ДАТТ, к АСК – только у 11,1%, к клопидогрелю – у 20%, к ДАТТ – у 5,2% [13]. Тогда как по данным других авторов, у пациентов с ССН, перенесших стентирование коронарных артерий, резистентность к АСК отмечалась в 21% случаев, к клопидогрелю – в 56% случаев, к обоим препаратам – в 8% случаев [14]. Наши данные согласуются с данными мета-анализа, представленного Европейским обществом кардиологов, где лабораторная резистентность к АСК встречалась в 27,1% случаев (с широким диапазоном колебаний от 0 до 57%),

к клопидогрелю – в 21% случаев, к ДАТТ – в 6% случаев [15].

Согласно данным литературы, отмечается связь размера тромбоцитов с их функциональной активностью [5, 16]. В результате активации тромбоцитов их дискоидная форма меняется на сферическую, появляются псевдоподии, что ведет к увеличению размеров клет-

**Таблица 2.** – Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию, M±SD

Показатели	Площадь под кривой (AUC), U		Агрегация (AU)		Скорость агрегации (AU/min)	
	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2	ПГ1	ПГ2
ASPI-test	15,07±6,54	43,96±25,94***	34,39±13,14	94,99±48,33***	4,8±1,23	10,82±5,64***
ADP-test	30,61±10,45	57,4±24,24***	57,76±17,42	101,7±40,68***	7,42±2,42	13,06±5,5***
TRAP-test	90,62±18,37	110,7±19,83*	161,0±28,42	186,8±31,53*	22,23±4,10	27,76±7,43**

Примечание: ПГ1 – подгруппа с нормальным ответом на антитромбоцитарную терапию, ПГ2 – подгруппа со сниженным ответом на антитромбоцитарную терапию; \*\*\* – достоверные различия между исследуемыми группами, p<0,001; \*\* – достоверные различия между исследуемыми группами, p<0,01; \* – достоверные различия между исследуемыми группами, p<0,05



**Таблица 3.** – Морфометрические показатели тромбоцитов в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию, M±SD

Показатели/подгруппы	ПГ1	ПГ2
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	211,8±35,0	226±60,9
MPV, фл	8,87±1,71	9,85±1,42*
PDW, %	13,12±2,36	13,43±1,9
PCT, %	0,19±0,05	0,21±0,07
P-LCR, %	29,74±5,38	33,96±5,70*

Примечание: ПГ1 – подгруппа с нормальным ответом на антитромбоцитарную терапию, ПГ2 – подгруппа со сниженным ответом на антитромбоцитарную терапию, \* – достоверные различия между исследуемыми группами,  $p < 0,05$ , MPV – средний объем тромбоцита, PDW – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT – тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов, P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов.

ки, при этом увеличиваются показатели MPV и P-LCR в общем анализе крови. При увеличении показателя P-LCR возрастает риск развития тромбов. Более высокие значения P-LCR были установлены при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии по сравнению с пациентами с ССН [17, 18]. Показатель MPV также является независимым фактором риска инфаркта миокарда, повторных коронарных событий, рестеноза стента [19, 20, 21]. Причем отрезной точкой при неблагоприятном прогнозе в исследованиях являлось значение MPV выше 9,1 фл [19]. В нашем исследовании в ПГ1 значение MPV выше 9,1 фл было у 13 пациентов (39,4%), в ПГ2 – у 17 пациентов (62,9%), ( $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между показателями MPV и значени-

ем TRAP-test,  $R_s = 0,57$ ,  $p < 0,01$ ; PCT и ADP-test,  $R_s = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ; PCT и TRAP-test,  $R_s = 0,58$ ,  $p < 0,01$ , подтверждающие идею о изначально высокой активности тромбоцитов в группе с недостаточным ответом на ДАТТ. Выявлены также взаимосвязи между показателями P-LCR и MPV,  $R_s = 0,85$ ;  $p < 0,0001$ ; между показателями P-LCR и PDW,  $R_s = 0,61$ ;  $p < 0,001$ , что говорит о гетерогенности тромбоцитов, и может быть объяснено неодинаковой степенью изменения размеров отдельных тромбоцитов в процессе их активации.

Многие исследования показали связь между недостаточным эффектом от терапии антиагрегантами и негативным сердечно-сосудистым прогнозом. Продолжение исследований в этой области в будущем позволит индивидуализировать подход к выбору и режиму дозирования антитромбоцитарных препаратов, подбору вспомогательных лекарственных средств, что будет способствовать снижению частоты развития неблагоприятных лекарственных реакций и улучшению прогностических показателей.

### Выводы

1. У 45% пациентов с ССН имеется недостаточный ответ на ДАТТ, из них к АСК – у 18 чел. (30%), к клопидогрелю – у 15 чел. (25%), к двум препаратам одновременно у 6 чел. (10%).

2. У пациентов с недостаточным ответом на ДАТТ значения MPV и P-LCR достоверно выше, чем у лиц с нормальным ответом на ДАТТ.

3. При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между показателями MPV, PCT, PLC-R между собой и значениями агрегатограммы, подтверждающие идею, что одним из факторов, снижающих эффективность ДАТТ, является изначально высокая активность тромбоцитов и их высокая гетерогенность по размерам.

### Литература

1. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis / J. D. Snoop [et al.] // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 154, № 2. – P. 221-231.
2. Айнетдинова, Д. Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / Д. Х. Айнетдинова, А. Е. Удовиченко, В. А. Сулимов // *Кардиология.* – 2008. – Т. 48, № 6. – С. 35-39.
3. Грацианский, Н. А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения / Н. А. Грацианский // *Атеротромбоз.* – 2010. – №1 (4). – С. 2-86.
4. Шалаев, С. В. Комбинированная антитромбоцитарная терапия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С. В. Шалаев, Л. В. Кремнева // *Атеротромбоз.* – 2008. – № 1. – С. 37-44.
5. Диагностическая роль тромбоцитов и плазменных факторов крови в развитии атеротромбоза / Л. Г. Гелис [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* – 2012. – № 2. – С. 123-134.
6. Система гемостаза и атерогенез / А. А. Громов [и др.] // *Атеросклероз.* – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 39-60.
7. Воробьева, И. И. Современные методы оценки функ-

ции тромбоцитов и их клиническое значение у больных острым коронарным синдромом / И. И. Воробьева // *Креативная кардиология.* – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 50-63.

8. McGlasson, D. L. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing / D. L. McGlasson, G. A. Fritsma // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 168-180. – doi: 10.1055/s-0029-1220325.
9. Пучинская, М. В. Тромбоцитарные индексы у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. В. Пучинская, А. Ю. Почтавец // *Здравоохранение.* – 2012. – № 4. – С. 14-18.
10. Функциональное состояние тромбоцитов при ишемической болезни сердца / Э. Ф. Баринов [и др.] // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2013. – Т. 14, № 2. – С. 278-282.
11. Calatzis, A. Multiplate® platelet function analysis - application and interpretation [Электронный ресурс] / A. Calatzis, R. Loreth, M. Spannagl // ЭКО-МЕД-С М. – Режим доступа: [http://www.ecomeds.ru/data/files/catalog/1.%20Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0\\_07.2007.pdf](http://www.ecomeds.ru/data/files/catalog/1.%20Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0_07.2007.pdf). – Дата доступа: 21.11.2017.
12. Андросюк, Н. Г. Неоптическая импедансная агрегометрия в оценке эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью

- сердца / Н. Г. Андросюк, Е. А. Попов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 4 (60). – С. 34-37.
13. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике / Н. Ф. Пучиньян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 4. – С. 385-390.
  14. Сулимов, В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергшихся селективному стентированию коронарных артерий / В. А. Сулимов, Е. В. Морозов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 23-30.
  15. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / W. Kuliczkowski [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 426-435. – doi: 10.1093/eurheartj/ehn562.
  16. Филиппова, О. И. Методы исследования функциональной активности тромбоцитов / О. И. Филиппова, А. В. Колосков, А. А. Столица // Medline.ru. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 493-514.
  17. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario / M. M. Khandekar [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 59, № 2. – P. 146-149.
  18. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischemic heart disease / M. P. Ranjith [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 62, № 9. – P. 830-833. – doi: 10.1136/jcp.2009.066787.
  19. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S. G. Chu [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 148-156. – doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
  20. Machin, S. J. Mean platelet volume: a quick, easy determinant of thrombotic risk? / S. J. Machin, C. Briggs // J. Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 146-147. – doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03673.x.
  21. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction / E. Tekbas [et al.] // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2011. – Vol. 71, № 7. – P. 613-619. – doi: 10.3109/00365513.2011.599416.
  22. ease. Some problems and achievements]. *Aterotromboz* [Atherothrombosis]. 2010;1(4):2-54. (Russian).
  4. Shalaev SV, Kremneva LV. Kombinirovannaja antitrombotičarnaja terapija v lečenii i profilaktike serdečno-so-sudistyh zabolevanij [Combined antiplatelet therapy in the treatment and prevention of cardiovascular diseases]. *Aterotromboz* [Atherothrombosis]. 2008;1:37-44. (Russian).
  5. Gelis LG, Markova IA, Medvedeva EA, Shibeko NA. Diagnostičeskaja rol trombocitov i plazmennyh faktorov krovi v razvitii aterotromboza [Diagnostic role of platelets and plasma blood factors in the development of atherothrombosis]. *Kardiologija v Belarusi* [Cardiology in Belarus]. 2012;2:123-134. (Russian).
  6. Gromov AA, Kruchinina MV, Shvarc JaSh, Kruchinin VN, Ryhlickij SV. Sistema gemostaza i aterogenez [System of hemostasis and atherogenesis]. *Ateroskleroz*. 2016;12(3):39-60. (Russian).
  7. Vorobeva II. Sovremennye metody ocenki funkcii trombocitov i ih kliničeskoe znachenie u bolnyh ostrym koronarnym sindromom [Modern methods of evaluation of platelet function and their clinical significance in patients with acute coronary syndrome]. *Kreativnaja kardiologija* [Creative Cardiology]. 2012;6(1):50-63. (Russian).
  8. McGlasson DL, Fritsma GA. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing. *Semin. Thromb. Hemost*. 2009;35(2):168-180. doi: 10.1055/s-0029-1220325.
  9. Puchinskaja MV, Pochtavcev AJu. Trombocitarnye indeksy u pacientov s ishemičeskoj boleznju serdca [Thrombocytic indices in patients with ischemic heart disease]. *Zdravoošranenie* [Healthcare]. 2012;(4):14-18. (Russian).
  10. Barinov JeF, Gnilorybov AM, Sulaeva ON, Kanana NN, Gatina EI. Funkcionalnoe sostojanie trombocitov pri ishemičeskoj boleznju serdca [Functional state of thrombocytes in ischemic heart disease]. *Vestnik neotložnoj i vosstanovitelnoj mediciny* [Bulletin of urgent and recovery medicine]. 2013;14(2):278-282. (Russian).
  11. Calatzis A, Loreth R, Spannagl M. Multiplate® platelet function analysis - application and interpretation. Available from: [http://www.ecomeds.ru/data/files/catalog/1.%20Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0\\_07.2007.pdf](http://www.ecomeds.ru/data/files/catalog/1.%20Compendium%20Multiplate%20final%20V2.0_07.2007.pdf). (accessed 21.11.2017).
  12. Androsjuk NG, Popov EA. Neoptičeskaja impedansnaja agregometrija v ocenke jeffektivnosti dvojnoj antitrombotičarnoj terapii u pacientov s ishemičeskoj boleznju serdca [Non-optical impedance aggregometry in estimation of dual antiplatelet therapy effectiveness in patients with ischemic heart disease]. *Tromboz, gemostaz i Reologia*. 2014;60(4):34-37. (Russian).
  13. Puchinjan NF, Furman NV, Dolotovskaja PV, Malinova LI. Vysokaja ostatočnaja reaktivnost trombocitov na fone dvojnoj antiagregantnoj terapii, vyjavlennaja metodom optičeskoj agregometrii, i chastota razvitija aterotrombotičeskikh oslozhenij posle stentirovanija koronarnykh arterij u bolnyh ishemičeskoj boleznju serdca v realnoj kliničeskoj praktike [High residual reactivity of platelets during of dual antiplatelet therapy, revealed by the method of optical aggregometry, and the incidence of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in real clinical practice]. *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2016;4(2):385-390. (Russian).

### References

1. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J*. 2007;154(2):221-231.
2. Ajnetdinova DH, Udovichenko AE, Sulimov VA. Rezištentnost k antitrombotičarnym preparatam u bolnyh s ostrym koronarnym sindromom bez podema segmenta ST [Resistance to antiplatelet drugs in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation]. *Kardiologija* [Cardiology]. 2008;6:35-39. (Russian).
3. Gracianskij NA. Antitrombotičarnaja terapija pri koronarnoj boleznju serdca. Nekotorye problemy i dostizhenija [Antiplatelet therapy in coronary heart dis-

14. Sulimov VA, Morozov VA. Reziŝtentnost k antitrombocitarnym preparatam (aspirinu, klopidogrelu) u pacientov, podverghshisja jelektivnomu stentirovaniyu koronarnyh arterij [Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients who underwent elective stenting of the coronary arteries]. *Racionalnaja farmakoterapija v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2012;12(4):23-30. (Russian).
15. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Piegowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen SD, De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2009;30(4):426-435. doi: 10.1093/eurheartj/ehn562.
16. Filippova OI, Koloskov AV, Stolica AA. Metody issledovaniya funkcionalnoj aktivnosti trombocitov (obzor) [Testing of platelet function (review)]. *Medline.ru.* 2012;13(2):493-514. (Russian).
17. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(2):146-149. doi: 10.1136/jcp.2004.025387.
18. Ranjith MP, Divya R, Mehta VK, Krishnan MG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischemic heart disease. *J. Clin. Pathol.* 2009;62(9):830-833. doi: 10.1136/jcp.2009.066787.
19. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(1):148-156. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
20. Machin SJ, Briggs C. Mean platelet volume: a quick, easy determinant of thrombotic risk? *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(1):146-147. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03673.x.
21. Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z, Cil H, Islamoglu Y, Elbey MA, Soyuncu S, Ulgen MS. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011;71(7):613-619. doi: 10.3109/00365513.2011.599416.

## FEATURES OF PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH VARIOUS SENSITIVITY TO ANTIPLATELET THERAPY IN STABLE ANGINA PECTORIS AFTER PLANNED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

<sup>1</sup>Pronko T. P., <sup>1</sup>Snezhitskiy V. A., <sup>2</sup>Makarova E. A., <sup>2</sup>Avseenko A. A., <sup>3</sup>Kharitonenko T. V.

<sup>1</sup>Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Health Care Institution "Grodno Regional Clinical Cardiology Center", Grodno, Belarus

<sup>3</sup>Health Care Institution "Grodno Regional Clinical Hospital of Medical Rehabilitation", Grodno, Belarus

*Background.* One of the significant problems of using double antiplatelet therapy (DATT) in patients with ischemic heart disease is the development of resistance to acetylsalicylic acid (ASA) and to clopidogrel.

*Purpose of the study.* Evaluation of the features of platelet hemostasis in patients with different sensitivity to DATT with stable angina pectoris (SAP) who have undergone scheduled percutaneous coronary intervention (PCI).

*Material and methods.* Sixty patients with stable angina pectoris who underwent planned PCI and received DATT were examined. A blood test and a study of the morphometric parameters of platelets: MPV, PDW, PCT, P-LCR were performed by means of cytoflowing method on the automatic hemo-analyzer Sysmex XS-500i, Japan. Platelet aggregation was evaluated on an impedance 5-channel Multiplateaggregometer (VerumDiagnostica GmbH, Germany) with several aggregation inducers.

*Results.* 45% of patients with insufficient response to DAPT were detected – SG2. TRAP-test was  $90.62 \pm 18.37$  U in SG1,  $110.7 \pm 19.83$  U in SG2,  $p < 0.05$ ; MPV was  $8.87 \pm 1.71$  fl in SG1,  $9.85 \pm 1.42$  fl in SG2,  $p < 0.05$ ; P-LCR was  $29.74 \pm 5.38\%$  in SG1,  $33.96 \pm 5.70\%$  in SG2,  $p < 0.05$ .

*Conclusions.* In 45% of patients with SAP, there is an inadequate response to DATT, of which 18 patients (30%) to ASA, 15 people to clopidogrel (25%), to two drugs at the same time - 6 people (10%). In patients with an inadequate response to DATT, MPV and P-LCR are significantly higher than those with normal response to DATT. Correlation analysis revealed interrelations between the MPV, PCT, PLC-R indices and aggregation values, which confirm the idea that one of the factors reducing the effectiveness of DATT is the initially high platelet activity and their high heterogeneity in size.

**Keywords:** impedance aggregometry, plateletes, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

Поступила: 10.11.2017

Отрецензирована: 17.11.2017