

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 616.126-002-07-08-089
doi: 10.17021/2021.16.3.34.40

**ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ТРОМБОЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

* Ольга Владимировна Петрова¹, Ольга Игоревна Мурыгина², Дина Максимовна Никулина³,
Сергей Александрович Шашин⁴, Анна Львовна Полухина⁵, Любовь Георгиевна Малахова⁶,
Дмитрий Георгиевич Тарасов⁷

^{1, 2, 7}Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия

^{3, 4}Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

^{5, 6}Поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Астрахань, Россия

¹students_asma@mail.ru

^{2, 7}fcssh@astra-cardio.ru

³nikulinadina@yandex.ru

⁴shashin_sergey@mail.ru

^{5, 6}innoagma@gmail.com

Аннотация. Изучена частота развития «клинической» и «лабораторной» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота 75/100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки) у больных ишемической болезнью сердца после плановой транслюминальной баллонной ангиопластики с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой. Исследование устойчивости тромбоцитов проводили в нативной крови через 30 мин после забора крови с помощью агрегатограммы, на которой оценивали площадь под агрегационной кривой (ACU). Пробоподготовка не потребовалась. Результаты ретроспективного анализа частоты развития «лабораторной» и «клинической» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии показали, что «лабораторная» устойчивость у пациентов с ишемической болезнью сердца составила 25,32 %. У 1/3 таких больных была выявлена и «клиническая» устойчивость, сопровождавшаяся ишемическими событиями. Предрасполагающими факторами устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии являются сахарный диабет 2 типа и ожирение. Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена плановая транслюминальная баллонная ангиопластика с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой, имеющим избыточный вес и сахарный диабет 2 типа, следует определять чувствительность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии для снижения риска развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное вмешательство, транслюминальная баллонная ангиопластика, антитромбоцитарная терапия, чувствительность.

Для цитирования: Петрова О. В., Мурыгина О. И., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г. Значение определения чувствительности тромбоцитов в клинической практике // Астраханский медицинский журнал. 2021. Т. 16, № 3. С. 34–40.

* © Петрова О.В., Мурыгина О.И., Никулина Д.М.,
Шашин С.А., Полухина А.Л., Малахова Л.Г., Тарасов Д.Г., 2021

Original article

THE VALUE OF DETERMINING THE SENSITIVITY OF PLATELETS IN CLINICAL PRACTICE

Olga V. Petrova¹, Olga I. Murygina², Dina M. Nikulina³, Sergey A. Shashin⁴, Anna L. Polukhina⁵, Lyubov' G. Malakhova⁶, Dmitriy G. Tarasov⁷

^{1,2,7}Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

^{3,4}Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

^{5,6}Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, Astrakhan, Russia

¹students_asma@mail.ru

^{2,7}fcssh@astra-cardio.ru

³nikulinadina@yandex.ru

⁴shashin_sergey@mail.ru

^{5,6}innoagma@gmail.com

Abstract. The frequency of development of “clinical” and “laboratory” resistance to the components of double antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid 75/100 mg / day and clopidogrel 75 mg / day) in patients with coronary heart disease after planned transluminal balloon angioplasty with percutaneous transluminal coronary angioplasty was studied. The study of platelet stability was carried out in native blood 30 min after blood sampling using an aggregatogram, on which the area under the aggregation curve (ACU) was estimated. Sample preparation was not required. The results of a retrospective analysis of the incidence of “laboratory” and “clinical” resistance to the components of dual antiplatelet therapy showed that “laboratory” resistance in patients with coronary heart disease was 25,32 %. In 1/3 of these patients, “clinical” resistance was also revealed, accompanied by ischemic events. The predisposing factors of resistance to the components of dual antiplatelet therapy are: diabetes mellitus 2 type and obesity. Thus, in patients with with ischemic heart disease who underwent elective transluminal balloon angioplasty with percutaneous transluminal coronary angioplasty, who are overweight and diabetes mellitus 2 type, sensitivity to the components of dual antiplatelet therapy should be determined to reduce the risk of postoperative complications.

Keywords: coronary heart disease, coronary intervention, transluminal balloon angioplasty, antiplatelet therapy, sensitivity.

For citation: Petrova O. V., Murygina O. I., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G. The value of determining the sensitivity of platelets in clinical practice. Astrakhan Medical Journal. 2021; 16 (3): 34–40. (In Russ.).

Введение. К хирургическим методам лечения ишемической болезни сердца (ИБС) относятся коронарное шунтирование и транслюминальная баллонная ангиопластика (ТЛБА) с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧТКА), последняя является малоинвазивным хирургическим методом лечения ИБС. Несмотря на малую инвазивность этого метода лечения ИБС, риск развития тромботических осложнений в виде рестеноза и острой окклюзии коронарных артерий достаточно высок.

Для профилактики развития тромботических осложнений после ТЛБА с ЧТКА используют антитромбоцитарные препараты, которые ингибируют агрегационную функцию (активность) тромбоцитов [1, 2]. Однако при недостаточном подавлении агрегационной функции (активности) тромбоцитов может развиваться тромбоз и рестеноз коронарных артерий, что является причиной повторных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда и инсульта). При чрезмерном подавлении агрегационной функции (активности) тромбоцитов возможен высокий риск развития геморрагических осложнений [3, 4, 5].

Определение риска развития тромботических и геморрагических осложнений у пациентов при использовании антитромбоцитарной терапии осуществляется с помощью биохимических реакций, основанных на активации тромбоцитов индукторами с образованием тромбоцитарных комплексов. Время, за которое происходит образование комплексов, позволяет оценить чувствительность тромбоцитов к антитромбоцитарным препаратам [5, 6, 7].

В литературе имеются противоречивые данные о значимости определения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарным препаратам. Считается, что клиницист может принять решение

о выборе антитромбоцитарного препарата, дозе и режиме приема независимо от результатов исследования чувствительности [8, 9, 10]. В то же время ряд авторов рекомендует ее исследовать для определения риска развития тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, принимающих данную терапию. Причина противоречий во мнениях кроется в том, что чувствительность к антитромбоцитарным препаратам изучена в разных группах пациентов, с разной сопутствующей патологией (эндокринной, почечной и др.) [11, 12, 13, 14, 15].

Цель: изучить чувствительность тромбоцитов к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца после плановой транслюминальной баллонной ангиопластики с чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластикой.

Материалы и методы исследования. В основу исследования был положен ретроспективный анализ историй болезни 79 мужчин с ИБС после перенесенной плановой ТЛБА, которую провели на базе ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань).

Критерии включения в исследование – показания к плановой ТЛБА и ЧТКА.

Критерий исключения из исследования: острый коронарный синдром, почечная и печеночная патология, индивидуальная непереносимость антитромбоцитарных препаратов, заболевания желудочно-кишечного тракта, тромбоцитопения и анемия.

У всех пациентов при поступлении в стационар была диагностирована стабильная стенокардия. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 7,4$ года. В структуре сопутствующей патологии наблюдали артериальную гипертензию у 59 (74,7 %) пациентов, сахарный диабет 2 типа у 21 (26,6 %) человека, ожирение у 16 (20,3 %) больных.

Пациентам была выполнена плановая селективная коронарография и плановая ТЛБА и ЧТКА.

Для профилактики тромботических осложнений, согласно стандартам оказания помощи кардиохирургическим больным перед коронарографией, ТЛБА и ЧТКА, больные получали перорально нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) (препарат «Тромбо АСС», «Г.Л. Фарма», Гмбх, Германия) 300 мг и клопидогреля (Плавикс, «Санофи», Франция) 300/600 мг. Интраоперационно использовали нефракционированный гепарин (препарат «Гепарин-натрий Браун», «В. Braun Melsungen AG» Германия) 70 Ед/кг внутривенно болюсно. Пациенты после ТЛБА и ЧТКА получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ): АСК 75/100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки.

Взятие крови для исследования осуществляли в вакуумную систему с 3,2 % цитратом натрия («Sarstedt», Германия). Пробоподготовка биологического материала не потребовалась. Чувствительность тромбоцитов определяли через 48 часов антитромбоцитарной терапии с помощью импедансной агрегометрии на анализаторе «Multiplate» («Verum Diagnostica GmbH», Германия). Определение «лабораторной устойчивости» осуществляли с помощью сравнения полученных значений с целевым диапазоном, который при данном методе составил от 16 до 46 AUC (area under the aggregation curve, площадь под агрегационной кривой, AUC) [3]. Результаты интерпретировали следующим образом: значение менее 46 АСУ – тромбоциты чувствительны к антитромбоцитарным препаратам, значение более 46 АСУ – тромбоциты не чувствительны к ним.

«Клиническую устойчивость» определяли на основании случаев регистрации сердечно-сосудистых событий.

Полученные данные, были обработаны в программе «Statistica 12.0» («StatSoft Inc.», США). При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В литературе описаны случаи устойчивости к антитромбоцитарным препаратам у больных ИБС [1, 2, 16, 17]. Различают «клиническую» и «лабораторную» виды устойчивости: первая характеризуется тем, что у пациента на фоне приема ДАТ наблюдается сердечно-сосудистое событие, вторую отличает высокая чувствительность (более 46 AUC) на фоне приема ДАТ [17, 18].

С целью определения взаимосвязи между указанными видами на первом этапе оценивали частоту развития «лабораторной» устойчивости у больных ИБС после ТЛБА и ЧТКА на фоне ДАТ.

По чувствительности к ДАТ пациентов разделили на две группы:

1 группа ($n = 59$) – чувствительные к компонентам ДАТ, случаев «клинической» устойчивости не выявлено.

2 группа ($n = 20$) – нечувствительные к компонентам ДАТ, что составило 25,31 %. У 7 (35 %) пациентов этой группы, имеющих «лабораторную» устойчивость, была верифицирована «клиническая» устойчивость, которая сопровождалась рестенозом ранее имплантированного стента, что потребовало дополнительного вмешательства на сосудах.

Результаты данного исследования свидетельствуют о частоте диагностики «клинической» устойчивости, составившей 8,86 % от общего количества пациентов, что согласуется со сведениями других авторов [1, 2, 5, 6]. По данным литературы, причинами ее возникновения являются: нарушение метаболизма клопидогреля в печени за счет носительства низкофункционального гена, а также сахарный диабет, возраст, почечная и сердечная недостаточность, применение лекарственных препаратов, которые снижают эффект клопидогреля; нарушение режима приема антитромбоцитарных препаратов [17, 18]. Стоит отметить, что в представленной работе не было цели оценить значение генетического фактора в развитии устойчивости к клопидогрелю.

С учетом несомненного значения соматической патологии в развитии резистентности к препаратам ДАТ на втором этапе исследования была предпринята попытка оценить значение каждого из них (табл.). В связи с этим пациентов 2 группы поделили на две подгруппы: 2А (n = 13) – «клинической» и «лабораторной» устойчивости к ДАТ не выявлено; 2Б (n = 7) – «клиническая» и «лабораторная» устойчивость установлена.

Таблица

Сравнительная характеристика факторов устойчивости к ДАТ в исследуемых группах больных ИБС

Фактор	2А группа (n = 13)	2Б группа (n = 7)
Возраст, лет	55,80 ± 6,70	58,80 ± 7,10
Мужчины	13 (65,00 %)	7 (35,00 %)*
Артериальная гипертензия	8 (61,54 %)	5 (71,43 %)
Сахарный диабет 2 типа	4 (30,76 %)	5 (71,43 %)*
Ожирение	5 (53,85 %)	5 (71,43 %)*

Примечание: * – достоверность различий, $p < 0,05$

При анализе данных, представленных в таблице 1, выясняется, что возраст не является фактором устойчивости к ДАТ, так как средний возраст пациентов в исследуемых группах был практически одинаковым (статистически значимых различий не выявлено).

Наряду с этим артериальная гипертензия не является предрасполагающим фактором развития устойчивости к ДАТ, так как достоверных различий между группами не выявлено. В то же время сахарный диабет 2 типа и ожирение являются предрасполагающими факторами развития устойчивости к ДАТ, так как были выявлены статистически достоверные различия в исследуемых группах (табл. 1). Полученные данные подтверждены работами других авторов [5, 6, 8, 9].

Заключение. На сегодняшний день в литературе имеются противоречивые данные о значении «лабораторной» устойчивости к двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца при транслюминальной баллонной ангиопластике и чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластике.

Ряд авторов полагает, что нет необходимости лабораторно исследовать чувствительность к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии, лечение антитромбоцитарными препаратами необходимо проводить на основании клинических данных пациентов. В то же время другие ученые предлагают проводить лабораторное исследование чувствительности тромбоцитов к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца в следующих случаях: пациентам, перенесшим тромбоз стента; с множественными стентированиями; с поражением ствола коронарной артерии; с проблемами приверженности к лечению [7, 9, 10].

Результаты ретроспективного анализа изучения частоты развития «клинической» и «лабораторной» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца после плановой транслюминальной баллонной ангиопластике и чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластике позволили выявить следующие:

1. Частота «лабораторной» устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии составила 25,31 %.

2. У 7 (35 %) пациентов 2 группы, имеющих «лабораторную» устойчивость, выявлена и «клиническая» устойчивость.

3. Факторами, предрасполагающими к устойчивости к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии, являются: наличие сопутствующей патологии – сахарного диабета 2 типа и ожирения.

У 1/3 пациентов с «лабораторной устойчивостью» была выявлена и «клиническая», которая сопровождалась ишемическими событиями, что приводило к утяжелению течения послеоперационного периода.

Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью сердца после транслюминальной баллонной ангиопластике и чрезкожной транслюминальной коронарной ангиопластике, особенно у лиц,

имеющих избыточный вес и сахарных диабет 2 типа, имеются веские основания для определения чувствительности тромбоцитов к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии. При учете этих данных лечащий врач должен сделать назначения, максимально соответствующие цели снижения риска развития послеоперационных осложнений.

Список источников

1. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Кардиология. 2008. Т. 48, № 6. С. 35–39.
2. Горячева Е. В., Удовиченко А. Е., Мороз Е. В., Тагильцев А. Б., Суриков М. А., Сулимов В. А. Факторы риска резистентности к антиагрегантам у больных ишемической болезнью сердца и хронической ишемией нижних конечностей // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009. Т. 2, № 3. С. 11–13.
3. Сироткина О. В., Суринт Н. А., Топанова А. А., Вавилова Т. В. Индивидуальная антиагрегантная терапия у больных с атеросклерозом нижних конечностей миф или реальность? // Медицинский совет. 2017. № 20. С. 32–39. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-32-39.
4. Тризно Н. Н., Галимзянов Х. М., Никулина Д. М., Спиридонова В. А., Голубкина Е. В., Дюкарева О. С., Тризно М. Н. Изменения гемостазиологического профиля крыс при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и возможности их коррекции // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 2. С. 75–81.
5. Bundhun P. K., Teeluck A. R., Bhurtu A., Huang W. Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty? : a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012–2016) // BMC Cardiovasc Disord. 2017. Vol. 17, no. 1. P. 3. doi: 10.1186/s12872-016-0453-6.
6. DiNicolantonio J. J., Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor : serious concerns over the reliability of the PLATO trial // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 168, no. 4. P. 4076–4080. doi:10.1016/j.ijcard.201307.020.
7. Messas N., Tanguay J. F., Lordkipanidze M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting : lessons from the ANTARCTIC trial // J. Thorac. Dis. 2017. Vol. 9, no. 5. P. E440–E443. doi:10.21037/jtd.2017.04.46.
8. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., Winter S., Buse V., Bischofs C., Zuern C., Moerike K., Gawaz M., Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation // Pharmacogenomics. 2008. Vol. 9, no. 9. P. 1251–1259. doi: 10.2217/14622416.9.9.1251.
9. Grove E. L. Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease // Dan. Med. J. 2012. Vol. 59, no. 5. P. B4506.
10. Patti G., Pasceri V., Vizzi V., Ricottini E., Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study) // Am. J. Cardiol. 2011. Vol. 107, no. 7. P. 995–1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.
11. Кчибеков Э. А., Никулина Д. М., Зурнаджянц В. А. Комплексная программа прогнозирования осложненных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 2. С. 182–184.
12. Петрова О. В., Жукова Е. Р., Мурыгина О. И., Смельцова Е. В., Бондаренкова О. Г., Ушаков А. В., Шашин С. А., Зурнаджянц В. А., Тарасов Д. Г. Референтные значения глюкозы и общего холестерина у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического биохимического анализатора «Lab 300 plus» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 2. С. 118–125.
13. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Шабанова Г. Р., Панова Е. В., Левина Н. Н., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц В. А. Референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2017. Т. 12, № 1. С. 93–103.
14. Петрова О. В., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Уртаева З. А., Мартиросов М. Ю., Грачева Н. П., Егорова Т. Г., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц В. А. Референтные интервалы количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и эритроцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 3. С. 117–125.
15. Петрова О. В., Мартыанова Ю. Б., Уртаева З. А., Панова Е. В., Мотрева А. П., Кадькова А. В., Шашин С. А., Зурнаджянц В. А., Тарасов Д. Г. Фармакогенетическое тестирование варфарина в кардиохирургической практике: клинический случай // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 1. С. 120–127.
16. Spiridonova V. A., Novikova T. M., Nikulina D. M., Shishkina T. A., Golubkina E. V., Dyukareva O. S., Trizno N. N. Complex formation with protamine prolongs the thrombin-inhibiting effect of DNA aptamer in vivo // Biochimie. 2018. Vol. 145. P. 158–162.

17. Yuan J., Xu G. M. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents : A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2018. Vol. 18, no. 6. P. 483–492. doi: 10.1007/s40256-018-0295-y.
18. Zurn C. S., Geisler T., Gawaz M. ADP-receptor blockade : A case for personalized pharmacotherapy? // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103, no. 3. P. 496–506. doi:10.1160/th09-06-0340.

References

1. Aynetdinova D. Kh., Udovitchenko A. E., Sulimov V. A. Resistance to antiplatelet drugs in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiologiya = Cardiology*. 2008; 48 (6): 35–39. (In Russ.).
2. Goryacheva E. V., Udovichenko A. E., Moroz E. V., Tagil'tsev A. B., Surikov M. A., Sulimov V. A. Risk factors for resistance to antiaggregants in patients with coronary heart disease and chronic lower limb ischemia. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery*. 2009; 2 (3): 11–13. (In Russ.).
3. Sirotkina O. V., Surint N. A., Topanova A. A., Vavilova T. V. Individual antiplatelet therapy in patients with atherosclerosis of extremities: myth or reality? *Meditsinskiy sovet = Medical council*. 2017; (20): 32–39. doi: 10.21518/2079-701X-2017-20-32-39. (In Russ.).
4. Trizno N. N., Galimzyanov Kh. M., Nikulina D. M., Spiridonova V. A., Golubkina E. V., Dyukareva O. S., Trizno M. N. Changes in hemostasiological profile of rats at chronic exposure to sulfurous gas and possibilities of their correction. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2): 75-81. (In Russ.).
5. Bundhun P. K., Teeluck A. R., Bhurtu A., Huang W. Q. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016). *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17 (1): 3. doi: 10.1186/s12872-016-0453-6.
6. DiNicolantonio J. J., Tomek A. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial. *Int. J. Cardiol*. 2013; 168 (4): 4076–4080. doi:10.1016/j.ijcard.201307.020.
7. Messas N., Tanguay J. F., Lordkipanidze M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J. Thorac. Dis*. 2017; 9 (5): E440–E443. doi:10.21037/jtd.2017.04.46.
8. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., Winter S., Buse V., Bischofs C., Zuern C., Moerike K., Gawaz M., Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*. 2008; 9 (9): 1251–1259. doi:10.2217/14622416.9.9.1251.
9. Grove E. L. Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *Dan. Med. J*. 2012; 59 (5): B4506.
10. Patti G., Pasceri V., Vizzi V., Ricottini E., Di Sciascio G. Usefulness of platelet response to clopidogrel by point-of-care testing to predict bleeding outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study). *Am. J. Cardiol*. 2011; 107 (7): 995–1000. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.025.
11. Kchibekov A. A., Nikulina D. M., Zurnadzhlyants V. A. The complex program of forecasting of complications of sharp inflammatory disease of organs of a belly cavity. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2011; 6 (2): 182–184. (In Russ.).
12. Petrova O. V., Zhukova E. R., Murygina O. I., Smel'tsova E. V., Bondarenkova O. G., Ushkov A. V., Shashin S. A., Zurnadzhlyants V. A., Tarasov D. G. Reference values of glucose and total cholesterol when using automatic biochemical analyzer «ILAB 300 plus». *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (2): 118–125. (In Russ.).
13. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Shabanova G. R., Panova E. V., Levina N. N., Kchibekov E. A., Zurnadzhlyants V. A. Reference intervals of the platelet count and platelet indices in the adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (1): 93–103. (In Russ.).
14. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Urtaeva Z. A., Martirosov M. U., Gracheva N. P., Egorova T. G., Kchibekov E. A., Zurnadzhlyants V. A. Reference intervals of the quantity of red blood cells, concentration of hemoglobin, haematocrit and the erythrocyte indices at adult population of the Astrakhan region using the automatic hematologic analyzer «Sysmex XT 2000i». *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (3): 117–125. (In Russ.).
15. Petrova O. V., Mart'yanova Yu. B., Urtaeva Z. A., Panova E. V., Motreva A. P., Kadykova A. V., Shashin S. A., Zurnadzhlyants V. A., Tarasov D. G. Pharmacogenetic testing of warfarin cardiosurgical practice: clinical case. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (1): 120–127. (In Russ.).
16. Spiridonova V. A., Novikova T. M., Nikulina D. M., Shishkina T. A., Golubkina E. V., Dyukareva O. S., Trizno N. N. Complex formation with protamine prolongs the thrombin inhibiting effect of DNA aptamer in vivo. *Biochimie*. 2018; 145: 158–162.

17. Yuan J., Xu G. M. Early and Late Stent Thrombosis in Patients with Versus Without Diabetes Mellitus Following Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2018; 18 (6): 483–492. doi: 10.1007/s40256-018-0295-y.

18. Zurn C. S., Geisler T., Gawaz M. ADP-receptor blockade: A case for personalized pharmacotherapy? *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (3): 496–506. doi:10.1160/th09-06-0340.

Информация об авторах

О.В. Петрова, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

О.И. Мuryгина, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

Д.М. Никулина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

С.А. Шашин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия.

А.Л. Полухина, врач-невролог, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Астрахань, Россия.

Л.Г. Малахова, провизор, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Астрахань, Россия.

Д.Г. Тарасов, кандидат медицинских наук, главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия.

Information about the authors

O.V. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.

O.I. Murygina, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian.

D.M. Nikulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

S.A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia.

A.L. Polukhina, Neurologist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, Astrakhan, Russia.

L.G. Malakhova, Pharmacist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, Astrakhan, Russia.

D.G. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor, Federal Center Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia.*

* Статья поступила в редакцию 23.07.2021; одобрена после рецензирования 30.08.2021; принята к публикации 27.09.2021.

The article was submitted 23.07.2021; approved after reviewing 30.08.2021; accepted for publication 27.09.2021.