

Лабораторная оценка тромбоцитарного звена гемостаза при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST

Д. Мархулия¹✉, К.А. Попугаев², Д.А. Сычёв³, М.В. Вацик-Городецкая⁴, Г.А. Газарян¹, М.А. Годков^{1,3}, А.А. Качанова³, К.В. Киселев⁵, Е.В. Клычникова¹, Д.А. Косолапов¹, И.М. Кузьмина¹, К.Б. Мирзаев³, О.К. Попугаева⁶, С.Н. Тучкова³

Отделение реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

123098, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная 2/1, стр. 1

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова ДЗМ»

117292, Российская Федерация, Москва, ул. Вавилова, д. 61

⁵ ГКУ «Информационно-аналитический центр в сфере здравоохранения» г. Москвы

123112, Российская Федерация, Москва, 1-й Красногвардейский пр., д. 21, стр. 1

⁶ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

119435, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

✉ Контактная информация: Мархулия Дина, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: ninidzed@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый коронарный синдром (ОКС) является одним из наиболее распространённых сердечно-сосудистых заболеваний, который связан с повышенной смертностью и инвалидностью пациентов. Добавив к этому фактор генетической резистентности к антиагрегантной (ГРА) терапии, мы получаем ещё более серьёзную проблему, с которой сталкиваются кардиологи по всему миру. Изучение антиагрегантной терапии и резистентности к ней является актуальной проблемой в современной кардиологии. Это важно не только для определения эффективности лечения каждого пациента, но и для персонализации терапии на основе генетических особенностей. Это позволяет улучшить эффективность лечения и предотвратить повторные сердечно-сосудистые осложнения. В итоге изучение антиагрегантной терапии и резистентности к ней является важным аспектом в лечении ОКС. Это помогает предотвратить повторные сердечно-сосудистые осложнения, улучшить эффективность лечения и разработать новые методы терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты лечения пациентов в критическом состоянии с ОКС с подъёмом сегмента ST (ОКСнST) на основе персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и модификации программы для прогнозирования течения и исхода. Изучить возможности различных методов лабораторной диагностики для оценки тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСнST в зависимости от (1) используемой комбинации антиагрегантных препаратов (аспирин+клопидогрел; аспирин+тикагрелор); (2) наличия факторов генетической ГРА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с ОКСнST, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство в бассейне инфаркт-связанной артерии, всего 46 пациентов (13 женщин, 33 мужчин) в возрасте от 35 до 83 лет, среднее – 61,7 года. Пациенты разделены на группы по получаемой комбинации двойной антиагрегантной терапии аспирин+клопидогрел (23 пациента), аспирин+тикагрелор (23 пациента), оценивали группы с наличием генетической детерминированности и без. Оценку тромбоцитарного звена гемостаза производили тремя разными способами: стандартная коагулограмма, агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия. Всем пациентам определяли следующие фармакогенетические маркеры: CYP2C19*17, CYP2C19*2, CYP2C19*3, SLCO1B1, CYP3A5*3. LOF-аллели были выявлены у 32 пациентов (67%). Среди них в группе принимающих аспирин в комбинации с клопидогрелом выделены три подгруппы пациентов, 7 пациентов в подгруппе медленного метаболизма, 8 пациентов в общей подгруппе быстрого метаболизма и 8 пациентов с отсутствием LOF-аллелей обозначены как пациенты с нормальным метаболизмом. В группе принимающих аспирин в комбинации с тикагрелором выявлены 9 пациентов с промежуточным метаболизмом. 7 пациентов в группе медленного метаболизма. 7 пациентов с отсутствием LOF-аллелей были выделены в группу нормального метаболизма. Проводили оценку течения заболевания и его исходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне применения антиагрегантов в исследовательской точке 2 и 3 значения параметра *CT-EXTEM* статистически значимо повышались по сравнению с исследовательской точкой 1 и выходили за референсные значения, отражая медикаментозную гипокоагуляцию тромбоцитарного звена гемостаза ($66,1 \pm 2$ и $96,3 \pm 14,3$ с, соответственно, $p=0,02$). Особенно важным явилось то, что в группе с ГРА показатель параметра *CT-EXTEM* не изменялся ни к исследовательской точке 2, ни к исследовательской точке 3, отражая тромбоцитарную нормо- или гиперкоагуляцию.

ВЫВОДЫ

Параметры агрегометрии не позволяют адекватно оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответа на проводимую антиагрегантную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST*. Среди исследованных традиционных и вискоэластических гемостазиологических показателей единственным параметром, на который следует ориентироваться для оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза и его ответа на проводимую антиагрегантную терапию, является тест *CT-EXTEM*.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром с подъемом сегмента *ST*, двойная антиагрегантная терапия, генетическая резистентность, РОТЭМ, агрегометрия, тикагрелор, клопидогрел, тромбоцитарный гемостаз

Ссылка для цитирования

Мархулия Д., Попугаев К.А., Сычёв Д.А., Вацк-Городецкая М.В., Газарян Г.А., Годков М.А. и др. Лабораторная оценка тромбоцитарного звена гемостаза при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента *ST*. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2025;14(1):47–60. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-47-60>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ГД — генетическая детерминированность
ГР — генетическая резистентность
ГРА — генетическая резистентность к антиагрегантам
ДААТ — двойная антиагрегантная терапия
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМТ — индекс массы тела
КАГ — коронароангиография
ОКС — острый коронарный синдром
ОКСпST — острый коронарный синдром с подъемом сегмента *ST*
ПЦР — полимеразная цепная реакция

РИ — референсный интервал
РОТЭМ — ротационная тромбоэластометрия
СМ — сверхбыстрые метаболизаторы
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ — электрокардиограмма
A10 — плотность сгустка, полученная через 10 минут
CFT — *Clot formation time*, время образования сгустка
CT — *Coagulation Time*, время свертывания
LOF — *Loss of Function*, сниженная функция
MCF — *Maximum clot firmness*, максимальная плотность сгустка
PCScamp — разница в плотности сгустка между внешней активации и теста на функциональный фибриноген

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента *ST* (ОКСпST) является одной из наиболее распространенных форм ишемической болезни сердца (ИБС) и ведущей причиной смертности и инвалидизации как в России, так и в других странах [1]. Основным методом лечения пациентов с ОКСпST является реваскуляризация миокарда [2]. Последняя достигается при помощи или эндоваскулярных методик ангиопластики и стентирования инфаркт-связанных коронарных артерий — чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), или прямого кардиохирургического вмешательства с выполнением коронарного шунтирования [3].

Вторым принципиально важным направлением лечения пациентов с ОКСпST, приводящим к статистически значимому улучшению исхода заболевания, является антитромботическая терапия, стандартом которой в настоящее время является двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) [4]. Комбинацию аспирина и препарата группы тииенопиридинов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) рутинно используют у подавляющего большинства пациентов в качестве ДААТ [5]. Использование ДААТ приводит к статистически значимому снижению риска развития повторного ОКСпST, обусловленного развитием тромбоза коронарной артерии или установленного стента [6]. Вместе с этим существует проблема генетической резистент-

ности (ГР) к антиагрегантным (ГРА) препаратам, которая по данным различных авторов имеет достаточно высокую распространенность [7]. Частота ГР к аспирину составляет 5–45%, к клопидогрелу — 16–45%, к тикагрелору — 6–12%, к обоим этим антиагрегантным препаратам — 6–8% [8].

Оценка тромбоцитарного звена гемостаза имеет важное значение для профилактики развития повторного ОКС и (или) его рецидивирующего течения, а также для оценки эффективности проводимой ДААТ [9]. В настоящее время лабораторным «золотым стандартом» в исследовании тромбоцитарного звена гемостаза является агрегометрия [10]. В последнее десятилетие широкое распространение получили вискоэластические методы оценки гемостаза, в частности, ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ) [11]. Однако на сегодня отсутствуют данные о значимости агрегометрии и результатов использования РОТЭМ для оценки тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСпST. В этой связи было запланировано проведение представленного исследования.

Целью исследования стало изучение возможности различных методов лабораторной диагностики для оценки тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСпST в зависимости от (1) сроков заболевания и, соответственно, длительности использова-

ния антиагрегантов; (2) используемой комбинации антиагрегантных препаратов (аспирин+клопидогрел; аспирин+тикагрелор); (3) наличия факторов ГРА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2019 по 2023 год. Определение генетического полиморфизма, уровней концентрации антиагрегантных препаратов в плазме проводили на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Критерии включения: острый период ОКСпСТ, возраст 18–75 лет.

Критерии невключения: противопоказания к ДААТ, проведение тромболизиса, врождённые или приобретённые тромбоцитопении, тромбоцитопатии, приём антиагрегантов до развития ОКС, сепсис, органная дисфункция, существовавшая до развития ОКС.

В соответствии с критериями включения в исследование вошли 46 пациентов (13 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 35 до 83 лет ($61,7 \pm 1,9$ года). Все пациенты, вошедшие в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в нём.

Дизайн исследования предполагал наличие трех исследовательских точек. Перед выполнением пациенту коронароангиографии (КАГ) и ЧКВ осуществляли забор проб крови из кубитальной вены для оценки гемостаза и параметров РОТЭМ (исследовательская точка 1). Затем забор крови с необходимыми лабораторными исследованиями осуществляли через 72 часа и на 6-е сутки после начала заболевания (исследовательские точки 2 и 3).

В соответствии с целью и задачами исследования оно включило в себя две части. Первая часть исследования была посвящена изучению влияния ГРА на клинико-лабораторные показатели и исходы при ОКСпСТ. Вторая часть исследования была посвящена поиску лабораторных показателей, которые бы статистически значимо оценивали состояние тромбоцитарного гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию у пациентов с ОКСпСТ, в том числе и с учётом наличия у больных ГРА. Верификация ГРА была основана на выявлении у пациента *LOF*-аллелей, определяющих замедленный и промежуточный метаболизм антиагрегантов. Выявление нормального метаболизма антиагрегантов или *LOF*-аллелей, обуславливающих быстрый метаболизм, предполагало отсутствие ГРА.

На момент поступления больного проводили детальный сбор жалоб, оценку общего состояния: уровень сознания, телосложение, температура тела, кожные покровы и видимые слизистые, сосудистые изменения, влажность и тургор кожи, отёки, болезненность. Рутинно выполняли электрокардиографию (ЭКГ) при поступлении, после проведения ЧКВ, на 3-и и 6-е сутки после операции, а также перед выпиской из стационара и каждый раз при ухудшении состояния пациента. На каждом этапе исследования выполняли клинический и биохимический анализ крови, исследовали систему гемостаза.

Традиционные коагулологические тесты включали в себя исследование активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (референтный интервал (РИ): 25–31,3 с), Д-димера (РИ: 0,05–0,5 мг/л), тромбинового времени (РИ: 14–21 с), международного нормализованного отношения (РИ: 0,8–1,2),

уровня фибриногена (РИ: 1,8–3,5 г/л). Эти тесты выполняли на анализаторе *ACL TOP 700* (*IL Werfen*, США). Тромбоцитарное звено гемостаза оценивали при помощи агрегометрии на оптическом агрегометре (*Chrono-log*, США) и РОТЕМ (*ROTEM delta* с принадлежностями *Tem Innovations GmbH*, Германия). Все гемостазиологические тесты выполняли в лаборатории ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Агрегометрию проводили фотометрическим методом *Borne* [12]. В качестве индуктора активации тромбоцитов использовали аденозиндифосфат. Параметры агрегометрии включали оценку Антитромбина III основной плазматический белок в механизме инактивации тромбина (РИ: 75–125) и агрегацию тромбоцитов — скорость агрегации тромбоцитов (РИ: 25–75%).

Параметрами РОТЭМ, которые оценивают тромбоцитарное звено гемостаза, являются: *MCF-EXTEM* — максимальная плотность сгустка в режиме внешней активации (РИ: 50–72 мм), *CFT-EXTEM* — время уплотнения сгустка в режиме внешней активации (РИ: 34–159 с), *A10-EXTEM* — плотность сгустка, полученная через 10 минут, в режиме внешней активации (РИ: 43–65 мм), *CT-EXTEM* — время до начала формирования сгустка в режиме внешней активации (РИ: 38–79 с), *PCSamp* — разница в плотности сгустка между внешней активацией и теста на функциональный фибриноген (РИ: ≈ 43 мм), *MCF-INTEM* — максимальная плотность сгустка в режиме внутренней активации (РИ: 50–72 мм), *CFT-INTEM* — время уплотнения сгустка в режиме внутренней активации (РИ: 30–110 с), *A10-INTEM* — плотность сгустка, полученная через 10 минут, в режиме внутренней активации (РИ: 44–66 мм) и *CT-INTEM* — время до начала формирования сгустка в режиме внутренней активации (РИ: 100–240 с) [13].

Тромбоцитарный компонент прочности сгустка выражается как разница в прочности сгустка по тестам *EXTEM* и *FIBTEM*, для ингибиторов тромбоцитов *GP1Ib/IIIa MCEplatelet* = *MCF-EXTEM* – *MCF-FIBTEM*. Значения *MCE* для тестов *EXTEM* и *FIBTEM* использовались для расчёта тромбоцитарного компонента, *PCSamp* = *MCF-EXTEM* – *MCF-FIBTEM* — разница в амплитуде между значениями тестов *EXTEM* и *FIBTEM* считается показателем вклада тромбоцитов в прочность сгустка и *PCSel* = *MCF-EXTEM* – *MCF-FIBTEM*. Нормальные диапазоны составляют 54–72 мм для *MCF-EXTEM* и 9–25 мм для *MCF-FIBTEM*. Соответственно значения *MCE* варьируют от 117 до 257 для *EXTEM* и от 9,9 до 33 — для *FIBTEM* [14].

На второй исследовательской точке дополнительно производили взятие крови для проведения генетических исследований. Фармакогенетические исследования выполнены на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) являлась венозная кровь объёмом 4–6 мл, взятие которой осуществляли из локтевой вены в вакуумную пробирку *VACUETTE®* (*GreinerBio-One*, Австрия), содержащую ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. Образцы хранили при -80°C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора реагентов *MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I* для выделения геномной ДНК из цельной крови (*Roche*, Швейцария) на автоматизированной системе *MagNa Pure Compact* (*Roche*, Швейцария). У пациентов,

получающих клопидогрел, носительство полиморфных маркёров *CYP2C19**2 (681G>A, rs4244285) и *CYP2C19**3 (636G>A, rs4986893) определяли с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия).

Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводили методом аллель-специфической ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени на приборе *CFX96 Touch Real Time System* с ПО *CFX Manager* версии 3.0 (BioRad, США). Носительство полиморфного маркёра *CYP2C19**17 (C-806T, rs12248560) определяли с помощью коммерческих наборов *TaqMan® SNP Genotyping Assays* и *TaqMan Universal Master Mix II, no UNG* (Applied Biosystems, США).

У пациентов, получающих тикагрелор, носительство полиморфных маркёров генов *SLCO1B1* (T521C, rs4149056) и *CYP3A5**3 (A>G, rs776746) определяли с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия) [15]. Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводили методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе *CFX96 Touch Real Time System* с ПО *CFX Manager* версии 3.0 (BioRad, США).

Несмотря на большое количество выявленных генетических маркёров, достаточную доказательную базу и клиническое значение имеет лишь полиморфизм гена *CYP2C19*. Ген *CYP2C19* имеет около 34 аллельных вариантов. Идентифицировано восемь вариантов аллелей, которые предсказывают промежуточный метаболизм. Что касается фармакодинамики клопидогреля, аллели с потерей функции *CYP2C19* наследуются как аутосомно-кодминантные признаки, гетерозиготы (например, *1/*2, *1/*3) обладают чувствительностью тромбоцитов к клопидогрелю и находятся между гомозиготными видами дикого типа (т.е. *1/*1) и аллельными гомозиготами с потерей функции или компаунд-гетерозиготами (например, *2/*2, *2/*3) [16]. Таким образом, на основании выявленных генотипов *CYP2C19* индивидуумы обычно подразделяются на нормальные; *1/*1), промежуточные (например, *1/*2, *1/*3) или плохие (например, *2/*2, *2/*3) метаболизаторы. Частота промежуточных метаболизаторов *CYP2C19* составляет ~2–5% среди европеоидов и африканцев и ~15% у азиатов [17]. Наиболее распространенным аллелем потери функции *CYP2C19* является *2 (с.681G>A; rs4244285), с частотой распространения аллеля ~15% у европеоидов и африканцев. Напротив, общий аллель *CYP2C19**17 (с.-806C>T; rs12248560) приводит к повышенной активности вследствие усиленной транскрипции, со средней частотой распространения ~3–21%. Таким образом, людей, несущих этот аллель, можно отнести к категории сверхбыстрых метаболизаторов (например, *17/*17). Некоторые исследования показывают, что этот аллель приводит к усилению ингибирования тромбоцитов и следовательно, к увеличению риска кровотечений. Однако стоит отметить тот факт, что аллель усиления функции *17 всегда встречается на гаплотипе, который также содержит аллель *G*' дикого типа *2, поэтому наблюдаемый эффект аллеля усиления функции *17 на самом деле может быть частично обусловлен отсутствием аллеля потери функции *2, учитывая эти данные *17 не способен полностью компенсировать аллель потери функции *2, и их составные

гетерозиготы *2/*17 следует классифицировать как промежуточные метаболизаторы [18].

1. Нормальные метаболизаторы *CYP2C19* 1 характеризуются наличием двух аллелей нормальной функции (например, *CYP2C19**1/*1).

2. Промежуточные метаболизаторы *CYP2C19* характеризуются наличием одного нормально функционального аллеля и одного нефункционального аллеля (например, *CYP2C19**1/*2). Ограниченные данные свидетельствуют о том, что аллель с повышенной функцией *CYP2C19**17 может не компенсировать аллели без функции, такие как *CYP2C19**2, и, таким образом, диплотипы, содержащие один аллель без функции и один аллель с повышенной функцией (например, *CYP2C19**2/*17) также определяется как промежуточные метаболизаторы.

3. Быстрые метаболизаторы *CYP2C19* диплотипы, характеризуются одним аллелем нормальной функции и одним аллелем повышенной функции (т.е. *CYP2C19**1/*17), также к ним можно отнести категорию сверхбыстрых метаболизаторов (т.е. *CYP2C19**17/*17) [19].

В группе тикагрелора мы также выделили все основные группы с наличием *LOF*-аллелей [15].

Для достижения поставленной цели была проанализирована динамика и произведён сравнительный анализ показателей тромбоцитарного звена гемостаза в трёх исследовательских точках, а также проведено сравнение показателей тромбоцитарного звена гемостаза в зависимости от используемой комбинации антиагрегантных препаратов (аспирин+клопидогрел и аспирин+тикагрелор), и в зависимости от наличия или отсутствия факторов ГР к антиагрегантам (наличие факторов ГР и отсутствие факторов ГР или наличие аллелей, усиливающих фармакодинамические эффекты антиагрегантов).

Все реанимационные пациенты получали терапию в строгом соответствии с российскими и международными рекомендациями по оказанию помощи пациентам с ОКС.

Полученные в ходе исследования данные архивировали с помощью персонального компьютера в среде *Windows* при помощи программы *Microsoft Excel*. Статистическую обработку выполняли методами параметрической (*t*-критерий Стьюдента, критерий Пирсона хи-квадрат) и непараметрической статистики (метод Манна–Уитни, Уилкоксона, критерий Фишера) с помощью пакетов статистических программ *Biostat*, *Statistica* 6.0. Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного (*PPV*) и отрицательного (*NPV*) результатов рассчитывали по общепринятым формулам. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро–Уилка.

Для оценки различий в сравниваемых группах использовали критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок. При определении корреляционной зависимости использовали критерий Спирмена (*r*). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Демографические данные, а также характеристика пациентов указана в табл. 1.

LOF-аллели выявлены у 32 пациентов (69,6%). Среди них в группе принимающих аспирин в комбинации с клопидогрелом, выделены три подгруппы пациентов,

Таблица 1

Демографические данные и характеристики пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии

Table 1

Demographic data and patient characteristics upon admission to the intensive care unit

Показатель	Значения
Число пациентов	46
Мужчины/женщины, <i>n</i>	13/33
Возраст, лет (ср.±ст. ошибка ср.)	61,7±1,9
Однососудистое повреждение коронарного русла, <i>n</i> (%)	15 (29,5)
Двухсосудистое повреждение коронарного русла, <i>n</i> (%)	10 (19,6)
Многососудистое повреждение коронарного русла, <i>n</i> (%)	21 (41,2)
Вес, кг (ср.±ст. ошибка ср.)	88,9±3,1
Индекс массы тела (ср.±ст. ошибка ср.)	30±0,8
Срок от начала заболевания до госпитализации, мин (ср.±ст. ошибка ср.)	475,8±84,1
Срок от госпитализации до выполнения коронароангиографии, мин (ср.±ст. ошибка ср.)	67,9±10,5

Примечание: ср.±ст. ошибка ср. — среднее±стандартная ошибка среднего
 Notes: ср.±ст. ошибка ср. — mean ± standard error of the mean

из них 7 пациентов с наличием гетерозиготных аллелей (*CYP2C19**1/*2, *CYP2C19**2/*17) — отвечающий за промежуточный метаболизм и в данную группу включён 1 пациент с наличием аллелей — *CYP2C19**2/*3, отвечающий за медленный метаболизм. Пациент с наличием гомозиготных аллелей *CYP2C19**17/*17, который относится к сверхбыстрым метаболитам, был объединён с группой носителей гетерозиготных аллелей гена *CYP2C19**1/*17, под общей группой быстрого метаболизма и 8 пациентов с отсутствием *LOF*-аллелей, обозначены как пациенты с нормальным метаболизмом.

В группе принимающих аспирин в комбинации с тикагрелором, выявлено 9 пациентов с гетерозигот-

ным вариантом аллеля *SLCO1B1* с.521T>C, отвечающий за промежуточный метаболизм. 3 пациента с гомозиготным вариантом *SLCO1B1* с.521T>C и 4 пациента с наличием полиморфизма *CYP3A4**1G и *CYP3A5**3, вызывавшие снижения метаболизма и этим действия препарата, распределены в группу медленного метаболизма. Пациенты с отсутствием *LOF*-аллелей, были выделены в группу нормального метаболизма.

Группы не отличались по тяжести состояния, по времени от момента госпитализации до выполнения КАГ и начала приёма антиагрегантной терапии. Однако в группе с использованием комбинации аспирина и тикагрелора пациенты были статистически значимо моложе, а их масса — статистически значимо выше, чем в группе комбинированного использования аспирина и клопидогрела (табл. 2).

В группе пациентов, принимающих тикагрелор, отмечается статистически значимое отличие в сроке до госпитализации между группами, наибольшее время ожидания было в группе с нормальным метаболизмом, однако данные не имеют статистический значимого различия (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика традиционных (уровень тромбоцитов) и продвинутых (агрегометрия, РОТЭМ) показателей, отражающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, у пациентов с ОКСпST, включённых в исследование, представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, агрегометрия продемонстрировала общее угнетение тромбоцитарной активности, однако показатели агрегации тромбоцитов на протяжении всего периода исследования оставались ниже референсных значений. Это обстоятельство серьёзно ограничивает возможность использования агрегометрии в качестве надёжного инструмента для оценки влияния применяемых антиагрегантов на тромбоци-

Таблица 2

Пациенты группы клопидогрела

Table 2

Patients in the clopidogrel group

Показатель	Группа метаболизатора (ср.±ст. ошибка ср.)			<i>p</i>
	Нормальный (<i>n</i> =8)	Промежуточный (<i>n</i> =7)	Быстрый (<i>n</i> =8)	
Возраст, лет	73,5±3,5	60±6,1	63,5±4,6	0,1
Вес, кг	85,6±7,4	79,4±5,3	80,9±5,6	0,85
Индекс массы тела	29,9±2,4	28,3±2,7	28,6±1,9	0,82
Срок от начала заболевания до госпитализации, мин	443,9±163,8	468,6±313,9	243,3±129,2	0,24
Срок от госпитализации до выполнения коронароангиографии	65,1±13,5	75,9±24	48,4±9,1	0,67

Примечания: ср.±ст. ошибка ср. — среднее±стандартная ошибка среднего
 Notes: ср.±ст. ошибка ср. — mean±standard error of the mean

Таблица 3

Пациенты группы тикагрелора

Table 3

Patients in the ticagrelor group

Показатель	Группа метаболизатора (ср.±ст. ошибка ср.)			<i>p</i>
	Нормальный (<i>n</i> =7)	Промежуточный (<i>n</i> =9)	Медленный (<i>n</i> =7)	
Возраст, лет	58,3±3,1	54,78±3,9	60,28±4,6	0,58
Вес, кг	109,9±12,8	91,2±5,5	87,14±4,7	0,24
Индекс массы тела	33,6±1,5	30,58±1,9	29,3±1,03	0,1
Срок от начала заболевания до госпитализации, мин	820±264,5	294,4±119,4	674,3±231,1	0,09
Срок от госпитализации до выполнения коронароангиографии	57,7±14,1	84,3±42,2	74,6±33,2	0,85

Примечания: ср.±ст. ошибка ср. — среднее±стандартная ошибка среднего
 Notes: ср.±ст. ошибка ср. — mean±standard error of the mean

Таблица 4

Показатели лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от длительности использования антиагрегантных препаратов

Table 4

Indicators of laboratory tests assessing the state of the platelet link of hemostasis, depending on the duration of use of antiplatelet drugs

Показатель	ПИ	Исследовательская точка (ср.±ст. ошибка ср.)			p		
		1	2	3	(1–2)	(2–3)	(1–3)
Количество тромбоцитов	150–370	237,6±9,1	233,4±15,9	249,1±32,5	0,7	0,68	0,37
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	25,8±3,9	21,5±2,1	19,9±2,7	0,28	0,58	0,12
PCSel	3–50	45,6±0,9	41,6±1,5	41,7±1,7	0,02	0,76	0,01
CT-INTEM, с	100–240	214,4±13,6	194,6±7,5	207±10,5	0,35	0,13	0,85
CT-EXTEM, с	38–79	76,7±3,8	83,5±6,2	82,6±3,8	0,65	0,46	0,048
MCF-EXTEM, мм	50–72	65,6±0,9	67,5±1	69,1±0,8	0,003	0,1	0,001

Примечание: ср.±ст. ошибка ср. — среднее ± стандартная ошибка среднего; ПИ — референсный интервал

Notes: ср.±ст. ошибка ср. — mean±standard error of the mean; ПИ — reference interval

тарное звено гемостаза в данной группе пациентов. Полученные результаты предполагают, что агрегометрия в её стандартном виде может быть недостаточно чувствительной для выявления изменений в функции тромбоцитов, индуцированных антиагрегантами, в условиях ОКСПСТ.

Анализ данных позволил установить статистически значимое различие в уровне времени свёртывания крови, определяемого методом тромбоэластометрии (CT-EXTEM). Это позволяет предположить, что тест CT-EXTEM может служить единственным доступным показателем для оценки эффективности антиагрегантной терапии, направленной на модуляцию тромбоцитарного звена гемостаза, в рамках данного исследования. На первой исследовательской точке (отражающей исходное состояние тромбоцитарного звена до начала фармакодинамического действия антиагрегантов) показатель CT-EXTEM находился в пределах референсных значений. На второй и третьей исследовательских точках, соответствующих периоду воздействия антиагрегантов, наблюдалось увеличение значений CT-EXTEM. Статистически значимые различия были выявлены между первой и третьей исследовательскими точками ($p<0,048$), что указывает на влияние антиагрегантной терапии на этот показатель.

В отличие от данных CT-EXTEM показатели агрегации тромбоцитов оставались сниженными на всех трёх исследовательских точках и статистически значимых различий между ними не было обнаружено. Показатели PCSel и MCF-EXTEM статистически значимо отличались между исследовательскими точками, однако они оставались в пределах референсных значений на протяжении всего исследования. Количество тромбоцитов и показатель CT-INTEM статистически значимо не изменялись на протяжении всего исследования, оставаясь в пределах референсных значений. Обращает на себя внимание показатель MCF-EXTEM оценки максимальной плотности сгустка, несмотря на то что его значения оставались в пределах нормы, было отмечено статистически значимое увеличение максимальной плотности сгустка к 3-м суткам, что отражено в результатах сравнения первой исследовательской точки со второй ($p<0,003$) и с третьей ($p<0,01$). Этот факт может указывать на сложные процессы ремоделирования сгустка, происходящие под влиянием антиагрегантов, и требует дальнейшего изучения.

В табл. 5 представлены данные лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза в зависимости от используемой схемы антиагрегантных препаратов.

Как видно из табл. 5, несмотря на данные о существенном угнетении тромбоцитарного звена гемостаза, полученные с помощью агрегометрии, стоит отметить, что показатели агрегации тромбоцитов в обеих группах оставались ниже референсных значений на протяжении всего периода наблюдения. Этот факт значительно ограничивает применимость метода агрегометрии для адекватной оценки влияния используемых антиагрегантов на функцию тромбоцитов у пациентов с ОКСПСТ в данном исследовании.

Статистически значимое различие между группами было выявлено только по одному параметру — времени свертывания крови, определяемому методом тромбоэластометрии (CT-EXTEM) на первые сутки исследования ($p=0,03$). Однако важно учитывать, что в момент взятия крови для гемостазиологических тестов на первой точке исследования антиагреганты, вероятно, ещё не успели в полной мере проявить свои фармакодинамические эффекты.

Примечательно, что значения CT-EXTEM в группе, получавшей аспирин+клопидогрел, оставались выше референсных значений на протяжении всего исследования, в то время как в группе аспирин+тикагрелор превышение референсных значений CT-EXTEM было отмечено только на третьей исследовательской точке — к 6-м суткам от начала терапии.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что использованные в данном исследовании стандартные лабораторные тесты оказались недостаточно чувствительными для адекватной оценки влияния различных схем ДААТ на состояние тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСПСТ. Это подчёркивает необходимость поиска и внедрения более совершенных методов мониторинга антиагрегантной терапии.

В табл. 6 представлены результаты оценки параметров, характеризующих тромбоцитарное звено гемостаза, в зависимости от наличия у пациентов генетических факторов, влияющих на метаболизм антиагрегантов.

В табл. 7 приведены статистические результаты сравнения групп пациентов (значения p), по данным и

Таблица 5

Диагностическая значимость лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от используемой схемы антиагрегантных препаратов

Table 5

Diagnostic significance of laboratory tests assessing the state of the platelet component of hemostasis, depending on the antiplatelet drug regimen used

Показатель	РИ	Аспирин+тикагрелор (n=23) ср.±ст. ошибка ср.	Аспирин+клопидогрел (n=23) ср.±ст. ошибка ср.	p
1-е сутки (исследовательская точка 1)				
CT-INTEM, с	100–240	214,4±13,6	223,6±18,8	0,54
CT-EXTEM, с	38–79	67,7±2,9	86,6±6,6	0,03
MCF-EXTEM, мм	50–72	66,3±1,4	64,8±1,2	0,3
PCSel	3–50	45,6±0,8	44,7±1,4	0,4
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	24,2±4,7	28,9±7,6	0,64
Тромбоциты	150–370	239,6±9,3	235,8±15,4	0,3
3-и сутки (исследовательская точка 2)				
CT-INTEM, с	100–240	194,6±7,5	212,2±9	0,13
CT-EXTEM, с	38–79	79,4±7,6	88,1±10,2	0,35
MCF-EXTEM, мм	50–72	68,6±0,9	66,3±1,9	0,29
PCSel	3–50	41,6±1,5	45,3±0,9	0,11
Тромбоциты	150–370	217,2±17,9	249,5±26,3	0,36
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	17±1,9	29,6±3,9	0,01
6-е сутки (исследовательская точка 3)				
CT-INTEM, с	100–240	207±10,5	212,6±8,7	0,89
CT-EXTEM, с	38–79	82,5±5,4	82,7±5,5	1
MCF-EXTEM, мм	50–72	69,5±1,3	68,6±1,2	0,46
PCSel	3–50	41,7±1,7	46,3±1,2	0,07
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	15,5±2,3	26,7±5,3	0,56
Тромбоциты	150–370	217,6±17,7	288,5±69,8	0,11

Примечание: ср.±ст. ошибка ср. – среднее±стандартная ошибка среднего; РИ – референсный интервал

Notes: ср.±ст. ошибка ср. – mean±standard error of the mean; РИ – reference interval

характеристики метаболизма, в зависимости от наличия *LOF*-аллелей, отвечающих за метаболизм препарата антиагрегантов.

Анализ данных, представленных в табл. 7, выявил их статистически значимую разницу между группами пациентов с различными комбинациями генетических аллелей лишь по одному параметру: времени свертывания крови, определяемому методом тромбоэластометрии (*CT-EXTEM*). Примечательно, что именно этот параметр превышал референсные значения. У пациентов с медленным метаболизмом значение *CT-EXTEM* было статистически значимо ниже, чем у пациентов с быстрым метаболизмом уже в первой точке исследования (66,1±2 и 96,3±14,3 с, соответственно, $p=0,02$), что указывает на ускоренную свертываемость крови в группе медленного метаболизма.

В группах с быстрым и промежуточным метаболизмом наблюдалась тенденция к более высоким значениям *CT-EXTEM* (в некоторых сравнениях статистически значимым, в других – нет) по сравнению с группами, нормального и медленного метаболизма, на различных этапах исследования (см. табл. 6 и 7). Это позволяет предположить потенциальную связь между генетическими факторами, лежащими в основе групп быстрого и промежуточного метаболизма, и замедлением процесса свертывания крови.

Важно отметить, что по другим гемостазиологическим показателям, характеризующим состояние тромбоцитарного звена гемостаза, не было обнаружено существенных различий между группами пациентов,

разделёнными на основе наличия или отсутствия специфических генетических аллелей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Антиагрегантная терапия является стандартом лечения пациентов с ОКС, инсультом, ишемией нижних конечностей и при других заболеваниях, обусловленных атеросклерозом [21]. Кроме этого, антиагреганты широко используют для первичной и вторичной профилактики широкого спектра разнообразных ишемических событий [22]. Таким образом, миллионы людей в мире получают терапию различными антиагрегантными препаратами.

Несмотря на широкое использование антиагрегантных препаратов, на сегодня отсутствуют общепризнанные лабораторные тесты, которые бы позволяли адекватно оценивать состояние тромбоцитарного звена гемостаза и эффекты проводимой антиагрегантной терапии [23]. Наиболее часто применяемым в клинической практике методом оценки функции тромбоцитов является метод агрегометрии с использованием различных индукторов их агрегации [24]. Однако при агрегометрии происходит изолированная активация тромбоцитов, что несёт в себе ряд методологических ограничений при интерпретации гемостазиологической ситуации [25]. Проведённое нами исследование продемонстрировало, что методом агрегометрии невозможно оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза и ответ на терапию антиагрегантными препаратами у пациентов с ОКСпST. Полученные

Таблица 6

Параметры лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от наличия различных аллелей, отвечающих за метаболизм антиагрегантных препаратов

Table 6

Parameters of laboratory tests assessing the state of the platelet link of hemostasis, depending on the presence of alleles responsible for the metabolism of antiplatelet drugs

Показатель	PI	Группа метаболизатора (ср.±ст. ошибка ср.)			
		Промежуточный	Медленный	Быстрый	Нормальный
1-е сутки (исследовательская точка 1)					
CT-INTEM, с	100–240	252,14±22,7	184,1±10	219,9±37	199,5±10,7
CT-EXTEM, с	38–79	78,9±6,8	66,1±2	96,3±14,3	68,9±2,4
MCF-EXTEM, мм	50–72	65,6±1,7	65,1±2,3	65,3±1,5	66±1,8
PCSel	3–50	44,7±1	47,1±2	44,8±2,8	44,8±1,1
Тромбоциты	150–370	240,9±11,2	225,1±12,2	244,6±22,5	236,4±22,6
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	24,1±5,9	30±11,53	33±25	24±6,4
3-и сутки (исследовательская точка 2)					
CT-INTEM, с	100–240	205,5±10,7	200,9±10,8	207,9±19	199,1±10,1
CT-EXTEM, с	38–79	106,4±15,2	71,3±3,1	78,9±15,3	69,1±3,9
MCF-EXTEM, мм	50–72	65,3±2,4	67,9±1,6	68,9±1,2	68,9±1,5
PCSel	3–50	41,2±2,2	45,8±1,8	43±3	43,1±1,4
Тромбоциты	150–370	229,6±17,3	261,5±30,8	196,6±16,7	252,3±58,3
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	17,7±2,9	27±10,4	19,4±3,2	25,4±4,2
6-е сутки (исследовательская точка 3)					
CT-INTEM, с	100–240	225,9±8,6	208,8±17,6	190±29	202,5±8,2
CT-EXTEM, с	38–79	93,2±5,7	69,5±2,9	87,7±16,5	75,2±4,1
MCF-EXTEM, мм	50–72	68,9±1,4	66,7±2,1	69,2±2,3	70,3±1,5
PCSel	3–50	42,6±2,7	44,6±1,7	44,8±2,3	42,7±2,4
Тромбоциты	150–370	235±22,3	373,5±120,5	216,5±3,5	178,5±9,5
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	21,2±4,9	16±2,9	19,3±7,6	21±5,4

Примечания: ср. ± ст. ошибка ср. — среднее ± стандартная ошибка среднего; ПИ — референсный интервал

Notes: ср. ± ст. ошибка ср. — mean ± standard error of the mean; ПИ — reference interval

результаты свидетельствуют о том, что показатели агрегометрии ниже референсных значений во всех исследовательских точках и при различных вариантах разделения пациентов (в общей группе пациентов, когда исследовали влияние длительности проводимой антиагрегантной терапии на параметры тромбоцитарного звена гемостаза; в группах, разделённых по принципу использованной схемы антиагрегантной терапии-аспирин+клопидогрел, аспирин+тикагрелор; в группах, разделённых по принципу наличия или отсутствия генетических аллелей). Очевидно, что использование параметра для оценки функции тромбоцитов, который имеет значения, находящиеся за пределами референсных показателей, является нецелесообразным. Это обусловлено невозможностью правильно интерпретировать полученные результаты и сформировать адекватную терапевтическую тактику проведения антиагрегантной терапии [26].

Тромбоцитарный гемостаз, обусловленный взаимодействием тромбоцитов, фибриногена, фактора Виллебранда и фактора XIII, представляет собой сложный каскадный и многоуровневый процесс [27]. Этим следует объяснить выявленную в нашем исследовании несостоятельность агрегометрии как теста, способного оценить функцию тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию у изучаемой категории пациентов.

По данным литературы, состояние тромбоцитарного звена гемостаза можно оценить при помощи РОТЭМ [28]. С этой целью можно использовать следующие

параметры: CT-INTEM, CT-EXTEM, MCF-EXTEM, PCSel [29]. Проведённое нами исследование продемонстрировало, что единственным из вышеперечисленных параметров, который статистически значимо отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза и влияние на него антиагрегантных препаратов, является показатель CT-EXTEM. Этот показатель был в пределах референсных значений в общей популяции обследованных пациентов на первой исследовательской точке, отражающей состояние тромбоцитарного звена гемостаза до начала фармакодинамических эффектов антиагрегантов, и увеличился на второй и третьей исследовательских точках на фоне воздействия антиагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза.

Этот результат представляется чрезвычайно важным, поскольку мониторинг уровня CT-EXTEM может позволить интерпретировать адекватность выбора антиагреганта и (или) его дозы для оценки достижения антиагрегантного эффекта проводимой терапии. Другими словами, в результате проведённого нами исследования показатель CT-EXTEM можно рекомендовать в качестве основного лабораторного маркера оценки эффективности проводимой антиагрегантной терапии по аналогии с показателем АЧТВ, рутинно применяемого для оценки эффективности терапии гепарином. Таким образом, полученные результаты можно рассматривать в качестве основания для введения в клиническую практику нового критерия эффективности антиагрегантной терапии, которую следует рассматривать эффективной при достижении уровня

Таблица 7

Группы пациентов с различными аллелями, отвечавшими за метаболизм антиагрегантов по параметрам гемостаза, отражающим тромбоцитарное звено гемостаза

Table 7

Groups of patients with different alleles responsible for the metabolism of antiplatelet agents according to hemostasis parameters reflecting the platelet link of hemostasis

Показатель	РИ	P1–P2	P1–P3	P1–P4	P2–P3	P2–P4	P3–P4
1-е сутки (исследовательская точка 1)							
CT-INTEM, с	100–240	0,13	0,74	0,07	0,54	0,24	0,21
CT-EXTEM, с	38–79	0,46	0,49	0,36	0,02	0,48	0,026
MCF-EXTEM, мм	50–72	0,86	0,9	0,86	0,78	0,84	0,7
PCSel	3–50	0,95	1	0,15	0,83	0,2	0,5
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	1	1	1	0,9	1	0,8
Тромбоциты	150–370	0,48	0,8	0,4	0,53	0,7	0,87
3-и сутки (исследовательская точка 2)							
CT-INTEM, с	100–240	0,67	1	0,97	0,8	0,86	0,62
CT-EXTEM, с	38–79	0,019	0,056	0,13	0,5	1	0,8
MCF-EXTEM, мм	50–72	0,38	0,4	0,64	1	0,74	0,8
PCSel	3–50	0,35	0,13	0,27	0,38	0,53	0,64
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	0,18	0,46	0,44	0,86	0,44	0,79
Тромбоциты	150–370	0,9	0,28	0,22	0,76	0,43	0,19
6-е сутки (исследовательская точка 3)							
CT-INTEM, с	100–240	0,05	0,28	0,24	0,6	0,96	0,7
CT-EXTEM, с	38–79	0,026	0,002	0,1	0,2	0,96	1
MCF-EXTEM, мм	50–72	0,47	0,83	0,9	0,8	0,2	0,4
PCSel	3–50	0,67	0,6	0,6	0,85	0,56	1
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	0,86	0,4	1	0,3	0,9	0,88
Тромбоциты	150–370	0,2	0,48	1	1	0,33	0,3

Примечание: P1 – промежуточные метаболизаторы, P2 – медленные метаболизаторы; P3 – быстрые метаболизаторы; P4 – нормальные метаболизаторы; РИ – референсный интервал

Notes: P1 – intermediate metabolizers, P2 – slow metabolizers; P3 – rapid metabolizers; P4 – normal metabolizers; RI – reference interval

CT-EXTEM более 79 с после начала использования антиагрегантов. Безусловно необходимы дальнейшие исследования для тестирования валидности этого критерия.

Проведённое исследование выявило, что схема антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом не уступает в лабораторной эффективности схеме терапии аспирином и тикагрелором. Более того, уровень CT-EXTEM в группе пациентов с аспирином и тикагрелором повышался только к 6-м суткам проведения антиагрегантной терапии в отличие от группы пациентов с аспирином и клопидогрелом, у которых этот параметр повышался уже в начале исследования.

Чрезвычайно интересным и важным результатом проведённого исследования стало то, что нам удалось выявить статистически значимую взаимосвязь между уровнем CT-EXTEM и генетическими особенностями метаболизма антиагрегантных препаратов. Пациенты с быстрым и промежуточным метаболизмом быстро достигали повышенного уровня CT-EXTEM. В то время как пациенты с нормальным или медленным метаболизмом достигали повышенного (целевого) уровня CT-EXTEM с задержкой или не достигали его вовсе. Таким образом, проведённое исследование позволило нам не только найти гемостазиологический параметр, на который необходимо ориентироваться при оценке эффективности проводимой антиагрегантной терапии, но и обосновать предложение тактики коррекции проводимой терапии.

Отсутствие достижения целевого уровня CT-EXTEM на фоне проведения антиагрегантной терапии в течение 24–48 часов позволяет интерпретировать результаты как вероятное носительство аллелей генов, обуславливающих генетическую рефрактерность к проводимой антиагрегантной терапии. По данным литературы, доля таких пациентов в отношении аспирина составляет 5–45%, клопидогрела – 16–45%, тикагрелора – 6–8% [8, 30]. Эта статистика обуславливает высокую актуальность проблемы генетической рефрактерности к антиагрегантным препаратам, особенно в популяции таких пациентов, как больные с ОКСпST.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование выявило, что единственным гемостазиологическим параметром, который статистически значимо отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза, влияние на него антиагрегантных препаратов и факторов генетической рефрактерности, является показатель ротационной тромбоэластометрии – CT-EXTEM.

На основании полученных нами данных можно предположить, что отсутствие повышения уровня CT-EXTEM на фоне проводимой антиагрегантной терапии в течение 24–48 часов можно рассматривать как показание для проведения генетических исследований. При нормальном метаболизме антиагрегантов следует рассмотреть вопрос о повышении дозы используемых антиагрегантов, а при наличии медленного метабо-

лизма или других генетических особенностей, которые можно интерпретировать как наличие генетической рефрактерности к используемым антиагрегантам, следует провести коррекцию антиагрегантной терапии. Безусловно необходимо проведение дальнейших исследований, которые оценят правильность предложенной тактики.

ВЫВОДЫ

1. Единственным гемостазиологическим параметром, который статистически значимо отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза, влияние на него антиагрегантных препаратов и факторов генетической резистентности к антиагрегантам у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST* на реанимационном этапе лечения, является показатель ротационной тромбоэластометрии — *CT-EXTEM* ($p=0,02$). У пациентов с медленным метаболизмом показатель *CT-EXTEM* был статистически значимо ниже по сравнению с группой быстрого метаболизма уже на первой исследовательской точке ($66,1 \pm 2$ и $96,3 \pm 14,3$ сек соответственно, $p=0,02$). В группах с быстрым и промежуточным метаболизмом показатель

CT-EXTEM был выше (в ряде сравнений статистически значимо, в ряде — незначимо) по сравнению с группами нормального и медленного метаболизма в разных исследовательских точках.

2. Целевым уровнем показателя *CT-EXTEM*, отражающим ответ тромбоцитарного звена гемостаза на проводимую антиагрегантную терапию, является его величина выше 79 секунд. Возможной причиной отсутствия повышения уровня *CT-EXTEM* выше 79 секунд на фоне проводимой в течение 24–48 часов антиагрегантной терапии является наличие у пациента генетической рефрактерности к проводимой терапии ($p=0,048$).

3. Скорость метаболизма, определяемая ферментами метаболизма, участвующими в биоактивации клопидогрела и тикагрелора, особенно *CYP2C19*, играет ключевую роль в эффективности антиагрегантной терапии.

4. Высокая распространённость комбинации аллелей, отвечающих за медленный метаболизм клопидогрела и тикагрелора в сочетании с аспирин, подчеркивает значимость генетических факторов в индивидуальном подходе к антиагрегантной терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Киселевич М.М., Ефремова О.А., Петрова Г.Д. Клиническое течение и исходы острого коронарного синдрома. *Актуальные проблемы медицины*. 2018;41(4):547–557.
2. Фастаковский В.В., Киреев К.А., Фокин А.А., Фастаковская К.С. Становление и эволюция хирургических методов лечения стабильной ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2023;22(2):4–10. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-2-4-10>
3. Ribichini F, Wijns W. Acute myocardial infarction: reperfusion treatment. *Heart*. 2002;88(3):298–305. PMID: 12181231 <https://doi.org/10.1136/heart.88.3.298>
4. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, Virani SS, Levine GN, Nambi V, et al. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(15):1545–1555. PMID: 33877270 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0716>
5. Varenhorst C, Jensen K, Jernberg T, Sundström A, Hasvold P, Held C, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35(15):969–978. PMID: 24122961 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
6. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320–3331. PMID: 26417060 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
7. Ulehlova J, Slavik L, Kucerova J, Krcova V, Vacklavik J, Indrak K. Genetic Polymorphisms of Platelet Receptors in Patients with Acute Myocardial Infarction and Resistance to Antiplatelet Therapy. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(9):599–604. PMID: 25093390 <http://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0077>
8. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2012;11(2):103–107.
9. Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1035–1045. PMID: 29455188 <https://doi.org/10.1515/ccml-2017-1205>
10. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(2):168–175. PMID: 19175576 <http://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01845.x>
11. Schultz-Lebahn A, Nissen PH, Pedersen TF, Tang M, Hvas AM. Platelet function assessed by ROTEM® platelet in patients receiving antiplatelet therapy during cardiac and vascular surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(1):18–27. PMID: 34890293 <http://doi.org/10.1080/00365513.2021.2012820>
12. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194:927–929. PMID: 13871375 <http://doi.org/10.1038/194927b0>
13. Samoš M, Stančíková L, Duraj L, Kovář F, Fedor M, Šimonová R. Monitoring the hemostasis with rotation thromboelastometry in patients with acute STEMI on dual antiplatelet therapy: First experiences. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e6045. PMID: 28178148 <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000006045>
14. Ise H, Kitahara H, Oyama K, Takahashi K, Kanda H, Fujii S, et al. Hypothermic circulatory arrest induced coagulopathy: rotational thromboelastometry analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(8):754–761. PMID: 32507998 <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01399-y>
15. Laurent D, Dodd WS, Small C, Gooch MR, Ghosh R, Goutnik M, et al. Ticagrelor resistance: a case series and algorithm for management of non-responders. *J Neurointerv Surg*. 2022;14(2):179–183. PMID: 34215660 <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017638>
16. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):222–230. PMID: 20233192 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x>
17. Hasan MS, Basri HB, Hin LP, Stanislas J. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: why the Asian population requires special attention. *Int J Neurosci*. 2013;123(3):143–154. PMID: 23110469 <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.744308>
18. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317–323. PMID: 23698643 <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>
19. Dean L, Kane M. (eds.) Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 28520346 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/> [Accessed Nov 22, 2023]
20. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251–310. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>
21. Passacuale G, Sharma P, Perera D, Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2686–2699. PMID: 35001413 <https://doi.org/10.1111/bcp.15221>
22. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: An Overview of Major Trials and Meta-Analyses. *Stroke*. 2019;50(3):773–778. PMID: 30626286 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>
23. Gachet CH, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl*. 2008;10(Issue Suppl_A):A28–A34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/esum081>
24. Gremmel T, Koppensteiner R, Panzer S. Comparison of Aggregometry with Flow Cytometry for the Assessment of Agonists'-Induced Platelet Reactivity in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129666. PMID: 26058047 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129666>
25. Pakala R, Waksman R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011;12(5):312–322. PMID: 21036109 <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2010.09.005>

26. Podda G, Scavone M, Femia EA, Cattaneo M. Aggregometry in the settings of thrombocytopenia, thrombocytosis and antiplatelet therapy. *Platelets*. 2018;29(7):644–649. PMID: 29537938 <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1445843>
27. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759–1766. PMID: 19691483 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>
28. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM)-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery and Major Trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(6):1083–1093. PMID: 22863406 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.06.015>
29. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: *Trauma Induced Coagulopathy*. Springer, Cham; 2016. p. 267–298. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28308-1_18
30. Feher G, Feher A, Pusch G, Lupkovich G, Szapary L, Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance. *Clin Genet*. 2009;75(1):1–18. PMID: 19067731 <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01105.x>
1. Kiselevich MM, Efremova OA, Petrova GD. Clinical Current and Outcomes of the Acute Coronary Syndrome. *Challenges in Modern Medicine*. 2018;41(4):547–557. (In Russ.)
2. Fastakovskiy VV, Kireev KA, Fokin AA, Fastakovskaya KS. Formation and Evolution of Surgical Methods for Treatment of Stable Coronary Heart Disease and Acute Myocardial Infarction (Review of Literature). *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2023;22(2):4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-2-4-10>
3. Ribichini F, Wijns W. Acute myocardial infarction: reperfusion treatment. *Heart*. 2002;88(3):298–305. PMID: 12181231 <https://doi.org/10.1136/heart.88.3.298>
4. Kamran H, Jneid H, Kayani WT, Virani SS, Levine GN, Nambi V, et al. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(15):1545–1555. PMID: 33877270 <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0716>
5. Varenhorst C, Jensenik K, Jernberg T, Sundström A, Hasvold P, Held C, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2014;35(15):969–978. PMID: 24122961 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv438>
6. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320–3331. PMID: 26417060 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511>
7. Uehlova J, Slavik L, Kucerova J, Krcova V, Vavilavik J, Indrak K. Genetic Polymorphisms of Platelet Receptors in Patients with Acute Myocardial Infarction and Resistance to Antiplatelet Therapy. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(9):599–604. PMID: 25093390 <http://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0077>
8. Bokarev IN, Popova LV. Rezistentnost' kantitrombotsitarnym preparatam. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachev*. 2012;11(2):103–107. (In Russ.)
9. Lippi G, Favaloro EJ. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1035–1045. PMID: 29455188 <https://doi.org/10.1515/ccm-2017-1205>
10. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(2):168–175. PMID: 19175576 <http://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01845.x>
11. Schultz-Lebahn A, Nissen PH, Pedersen TF, Tang M, Hvas AM. Platelet function assessed by ROTEM® platelet in patients receiving antiplatelet therapy during cardiac and vascular surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(1):18–27. PMID: 34890293 <http://doi.org/10.1080/00365513.2021.2012820>
12. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194:927–929. PMID: 13871375 <http://doi.org/10.1038/194927b0>
13. Samoš M, Stančíková L, Duraj L, Kovář F, Fedor M, Šimonová R. Monitoring the hemostasis with rotation thromboelastometry in patients with acute STEMI on dual antiplatelet therapy: First experiences. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e6045. PMID: 28178148 <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000006045>
14. Ise H, Kitahara H, Oyama K, Takahashi K, Kanda H, Fujii S, et al. Hypothermic circulatory arrest induced coagulopathy: rotational thromboelastometry analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(8):754–761. PMID: 32507998 <https://doi.org/10.1007/s11748-020-01399-y>
15. Laurent D, Dodd WS, Small C, Gooch MR, Ghosh R, Goutnik M, et al. Ticagrelor resistance: a case series and algorithm for management of non-responders. *J Neurointerv Surg*. 2022;14(2):179–183. PMID: 34215660 <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017638>
16. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, Cooley C, Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(3):222–230. PMID: 20233192 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x>
17. Hasan MS, Basri HB, Hin LP, Stanslas J. Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: why the Asian population requires special attention. *Int J Neurosci*. 2013;123(3):143–154. PMID: 23110469 <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.744308>
18. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317–323. PMID: 23698643 <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.105>
19. Dean L, Kane M. (eds.) Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. PMID: 28520346 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/> [Accessed Nov 22, 2023]
20. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4103>
21. Passacualle G, Sharma P, Perera D, Ferro A. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2686–2699. PMID: 35001413 <https://doi.org/10.1111/bcp.15221>
22. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: An Overview of Major Trials and Meta-Analyses. *Stroke*. 2019;50(3):773–778. PMID: 30626286 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023954>
23. Gachet CH, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J Suppl*. 2008;10(Issue Suppl_A):A28–A34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sup081>
24. Gremmel T, Koppensteiner R, Panzer S. Comparison of Aggregometry with Flow Cytometry for the Assessment of Agonists-Induced Platelet Reactivity in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129666. PMID: 26058047 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129666>
25. Pakala R, Waksman R. Currently available methods for platelet function analysis: advantages and disadvantages. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011;12(5):312–322. PMID: 21036109 <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2010.09.005>
26. Podda G, Scavone M, Femia EA, Cattaneo M. Aggregometry in the settings of thrombocytopenia, thrombocytosis and antiplatelet therapy. *Platelets*. 2018;29(7):644–649. PMID: 29537938 <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1445843>
27. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1759–1766. PMID: 19691483 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>
28. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational Thromboelastometry (ROTEM)-Based Coagulation Management in Cardiac Surgery and Major Trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(6):1083–1093. PMID: 22863406 <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.06.015>
29. Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: *Trauma Induced Coagulopathy*. Springer, Cham; 2016. p. 267–298. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28308-1_18
30. Feher G, Feher A, Pusch G, Lupkovich G, Szapary L, Papp E. The genetics of antiplatelet drug resistance. *Clin Genet*. 2009;75(1):1–18. PMID: 19067731 <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01105.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Мархулия Дина** врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-0064-432X>, ninidzed@gmail.com; 20%: разработка концепции проведения исследования, подготовка текста статьи, визуализация ее материала
- Попугаев Константин Александрович** профессор РАН, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии МБУ ИНО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна» ФМБА России; <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, stan.popugaev@yahoo.com; 15%: внесение принципиальных изменений, утверждение окончательного варианта статьи
- Сычёв Дмитрий Алексеевич** академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>, dmitriy.alex.sychev@gmail.com; 10%: обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи
- Вацик-Городецкая Мария Васильевна** кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-6874-8213>, m.vatsyk@gmail.com; 5%: обработка материала статьи
- Газарян Георгий Арташесович** доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0001-5090-6212>, gigls@mail.ru; 5%: редактирование текста статьи, внесение в него принципиальных изменений
- Годков Михаил Андреевич** доктор медицинских наук, руководитель отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, mgodkov@yandex.ru; 5%: редактирование текста статьи, внесение в него принципиальных изменений
- Качанова Анастасия Алексеевна** младший научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0003-3194-4410>, niipm.rmanpo@gmail.com; 5%: лабораторный анализ, редактирование текста
- Киселев Кирилл Викторович** старший бизнес-аналитик ГКУ ИАЦ в сфере здравоохранения города Москвы; <https://orcid.org/0000-0002-2667-6477>, kirillkiselev@protonmail.com; 5%: формальный анализ, управление проектом
- Клычникова Елена Валерьевна** кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, klychnikovaev@mail.ru; 5%: редактирование текста статьи, контроль корректности коагулологических исследований
- Косолапов Денис Александрович** кандидат медицинских наук, заведующий научным отделом реанимации для больных с сердечно-сосудистой патологией ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-6655-1273>, kosolapovda@sklif.mos.ru; 5%: редактирование текста статьи
- Кузьмина Ирина Михайловна** кандидат медицинских наук, врач кардиолог, руководитель научного отделения неотложной кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <http://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzminaim@sklif.mos.ru; 5%: внесение принципиальных изменений в статью, редактирование её текста
- Мирзаев Карин Бадавиевич** кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО; доцент кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; <http://orcid.org/0000-0002-9307-4994>, karin05doc@yandex.ru; 5%: редактирование текста статьи, внесение в него принципиальных изменений
- Попугаева Ольга Константиновна** студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ; <https://orcid.org/0009-0008-4618-9693>, popugaevaolga@yandex.ru; 5%: обработка полученного материала, участие в написании текста статьи

Тучкова Светлана Николаевна

младший научный сотрудник НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ;

<http://orcid.org/0009-0001-2744-2752>, svetlana.tuch1998@gmail.com;

5%: лабораторный анализ полученного материала, редактирование текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Laboratory Evaluation of the Platelet Component of Hemostasis in acute Coronary Syndrome With ST Segment Elevation

D. Markhulia¹ ✉, K.A. Popugaev², D.A. Sychev³, M.V. Vatsik-Gorodetskaya⁴, G.A. Gazaryan¹, M.A. Godkov^{1,3}, A.A. Kachanova³, K.V. Kiselev⁵, E.V. Klychnikova¹, D.A. Kosolapov¹, I.M. Kuzmina¹, K.B. Mirzaev³, O.K. Popugayeva⁶, S.N. Tuchkova³

Department of Resuscitation and Intensive Care for Cardiac Surgery Patients

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department
Bolshaya Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center

Marshala Novikova Str. 23, Moscow, Russian Federation 123098

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Barrikadnaya Str. 2/1, bldg. 1, Moscow, Russian Federation 125993

⁴ V.V. Vinogradov City Clinical Hospital

Vavilova Str., 61, Moscow, Russian Federation 117292

⁵ State Institution Information and Analytical Center in the Sphere of Healthcare

1st Krasnogvardeysky pr. 21, bldg. 1, Moscow, Russian Federation 123112

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Bolshaya Pirogovskaya Str. 2, bldg. 4, Moscow, Russian Federation 119435

✉ **Contacts:** Dina Markhulia, Anesthesiologist-resuscitator, Assistant, Department of Resuscitation and Intensive Care for Cardiac Surgery Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: ninidzed@gmail.com

RELEVANCE Acute coronary syndrome (ACS) is one of the most common cardiovascular diseases associated with increased mortality and disability of patients. Regarding the factor of genetic resistance to antiplatelet therapy, and we get an even more serious problem faced by cardiologists around the world. The study of antiplatelet therapy and resistance to it is a pressing issue in modern cardiology. This is important not only for determining the effectiveness of treatment for each patient, but also for personalizing therapy based on genetic characteristics. This allows improving the effectiveness of treatment and preventing recurrent cardiovascular complications. As a result, the study of antiplatelet therapy and resistance to it is an important aspect in the treatment of ACS. This helps prevent recurrent cardiovascular complications, improve the effectiveness of treatment and develop new methods of therapy.

AIM OF THE STUDY ST-segment elevation ACS (STEMI) based on a personalized approach to antiplatelet therapy and modification of the program to predict the course and outcome. To study the possibilities of various laboratory diagnostic methods for assessing the platelet component of hemostasis in patients with STEMI depending on (1) the combination of antiplatelet drugs used (aspirin + clopidogrel; aspirin + ticagrelor); (2) the presence of factors of genetic resistance to antiplatelet agents.

MATERIAL AND METHODS The study included patients with STEMI who underwent percutaneous coronary intervention in the infarct-related artery territory, a total of 46 patients (13 women, 33 men) aged 35 to 83 years, average age 61.7 years. Patients were divided into groups according to the received combination of dual antiplatelet therapy (DAPT) aspirin + clopidogrel (23 patients), aspirin + ticagrelor (23 patients), groups with and without genetic determination (GD) were assessed. The platelet component of hemostasis was assessed in three different ways: standard coagulogram, aggregometry, rotation thromboelastometry. The following pharmacogenetic markers were determined in all patients: CYP2C19*17, CYP2C19*2, CYP2C19*3, SLCO1B1, CYP3A5*3. LOF alleles were detected in 32 patients (67%). Among them, in the group taking aspirin in combination with clopidogrel, three subgroups of patients were distinguished: 7 patients in the slow metabolizer (SM) subgroup, 8 patients in the general rapid metabolizer subgroup, and 8 patients without LOF alleles were designated as normal metabolizers. In the group taking aspirin in combination with ticagrelor, 9 patients with intermediate metabolism were identified. Seven patients in the SM group. Seven patients without LOF alleles were classified as NM group. The course of the disease and its outcomes were assessed.

RESULTS Against the background of the use of antiplatelet agents, at research points 2 and 3, the values of the CT-EXTEM parameter statistically significantly increased compared to research point 1 and went beyond the reference values, reflecting drug-induced hypocoagulation of the platelet hemostasis link (66.1 ± 2 and 96.3 ± 14.3 s, respectively, $p=0.02$). It was especially important that in the group with GR, the CT-EXTEM parameter did not change either by research point 2 or by research point 3, reflecting platelet normal or hypercoagulation.

CONCLUSION Aggregometry parameters do not allow adequate assessment of the state of the platelet hemostasis link and its response to antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. Among the studied traditional and viscoelastic hemostatic parameters, the only parameter that should be used to assess the state of the platelet hemostasis link and its response to antiplatelet therapy is the CT-EXTEM test.

Keywords: acute coronary syndrome with ST segment elevation, dual antiplatelet therapy, genetical resistance, ROTEM, agregometry, Ticagrelor, Clopidogrel, platelet hemostasis

For citation Markhulia D, Popugaev KA, Sychev DA, Kuzmina IM, Gazaryan GA, Kiselev KV, et al. Laboratory Evaluation of the Platelet Component of Hemostasis in acute Coronary Syndrome With ST Segment Elevation. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2025;14(1):47–60. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-47-60> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Dina Markhulia

Anesthesiologist-resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care for Cardiac Surgery Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-0064-432X>, ninidzed@gmail.com;
20%, concept development, research, text preparation, visualization

Konstantin A. Popugaev

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation and Intensive Care, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center;
<https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>, stan.popugaev@yahoo.com;
15%, making fundamental changes, approving the final version of the article

Dmitry A. Sychev	Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; http://orcid.org/0000-0002-4496-3680 , dmitriy.alex.sychev@gmail.com ; 10%, manuscript justification, review of critical intellectual content, final approval for manuscript publication
Maria V. Vatsik-Gorodetskaya	Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, V.V. Vinogradov City Clinical Hospital; https://orcid.org/0000-0002-6874-8213 , m.vatsyk@gmail.com ; 5%, material processing
Georgy A. Gazaryan	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department of Emergency Clinical Cardiology with Methods of Non-invasive Functional Diagnostics, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-5090-6212 , gigls@mail.ru ; 5%, editing text, making fundamental changes
Mikhail A. Godkov	Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory Diagnostics Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; http://orcid.org/0000-0001-9612-6705 , mgodkov@yandex.ru ; 5%, editing text, making fundamental changes
Anastasia A. Kachanova	Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; http://orcid.org/0000-0003-3194-4410 , niimp.mrmanpo@gmail.com ; 5%, laboratory analysis, text editing
Kirill V. Kiselev	Senior Business Analyst, State Public Institution Information and Analytical Center in the Field of Healthcare in Moscow; https://orcid.org/0000-0002-2667-6477 , kirillkiselev@protonmail.com ; 5%, formal analysis, project management
Elena V. Klychnikova	Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of the Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Research Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , klychnikovaev@mail.ru ; 5%, editing text, control of the correction of coagulation tests
Denis A. Kosolapov	Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Resuscitation for Patients with Cardiovascular Pathology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6655-1273 , kosolapovda@sklif.mos.ru ; 5%, editing text
Irina M. Kuzmina	Candidate of Medical Sciences, Cardiologist, Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology for Patients with Acute Myocardial Infarction, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; http://orcid.org/0000-0001-9458-7305 , kuzminaim@sklif.mos.ru ; 5%, making fundamental changes to the article, editing the text
Karin B. Mirzaev	Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; http://orcid.org/0000-0002-9307-4994 , karin05doc@yandex.ru ; 5%, editing text, making fundamental changes
Olga K. Popugaeva	4th grade student of the Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); https://orcid.org/0009-0008-4618-9693 , popugaevaolga@yandex.ru ; 5%, processing material, writing the text
Svetlana N. Tuchkova	Junior Researcher, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; http://orcid.org/0009-0001-2744-2752 , svetlana.touch1998@gmail.com ; 5%, laboratory analysis, text editing

Received on 28.02.2024

Review completed on 18.04.2024

Accepted on 24.12.2024

Поступила в редакцию 28.02.2024

Рецензирование завершено 18.04.2024

Принята к печати 24.12.2024