

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИНИМАЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТЫ

Аляви Анис Лютфуллаевич - доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз, главный консультант государственного учреждения "Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации," научный руководитель проекта,

Ходжанова Шахноза Искандаровна - PhD, старший преподаватель кафедры факультетской и госпитальной терапии, нефрологии и гемодиализа №2 Ташкентского государственного медицинского университета

Annotatsiya.

Tadqiqotning maqsadi. Yurak ishemik kasalligi bilan og'riqan bemorlarda trombotsitlarning agregatsion faolligini baholash orqali aspirin va klopidogrelga chidamlilikni tarqalishi va uning klinik kechish xususiyatlarini o'rganish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotga yurak ishemik kasalligining barqaror shakllari (barqaror stenokardiya) bo'lgan 335 nafar bemor kiritildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi $62,1 \pm 2,3$ yosh edi. Ushbu tadqiqotda trombotsitlar faolligini aniqlash va antiagregantlarga chidamlilikni baholash uchun Born va O'Brayen usuli hamda TAI (Trombotsitlar agregatsiyasini ingibirlash - trombotsitlar agregatsiyasini to'xtatish darajasi) tahlilidan foydalanildi. Trombotsitlar agregatsiyasi araxidon kislotasi va adenozindifosfat (ADF) ta'sirida baholandi.

Tadqiqot natijalari. Klopidogrel bilan monoterapiya olgan 32 nafar (29,1%) bemorda TAI <30% ni tashkil etdi. Qo'shaloq terapiya olgan bemorlarda klopidogrelga chidamlilik 25 nafar (21,7%) bemorda kuzatildi. Ushbu farqlar statistik jihatdan ahamiyatli bo'lib, faqat klopidogrel qabul qilgan bemorlarga nisbatan qo'sh antiagregant terapiyada chidamlilik darajasi pastroq ekanligi aniqlandi ($P=0,038$). Aspirin bilan monoterapiya olgan bemorlarda agregatsiyaning o'rtacha darajasi $31,5 \pm 6,8\%$ ni tashkil etgan bo'lsa, qo'shaloq terapiya olgan bemorlarda bu ko'rsatkich $27,8 \pm 7,2\%$ edi. Spontan agregatsiya $\geq 15\%$ bo'lgan bemorlarning ulushi aspirin bilan monoterapiyada 18 (16,4%), qo'sh terapiyada 11 (9,6%), klopidogrel bilan monoterapiyada 12 (10,4%) ni tashkil etdi.

Xulosalar. TAI tahlili trombotsitlarning aspirin va klopidogrelga bo'lgan javobini baholashda yuqori aniqlikni namoyon etadi. Bizning tadqiqotimizda rezistentlik holatlari potensial asoratlarni bashorat qilishda muhim biomarker ekanligi aniqlandi. Shu sababli, trombotsitlar faolligini baholash, rezistentlikni aniqlash va davolashni shaxsiylashtirish antitrombotsitar terapiyaning prognozi va asoratlarini kamaytirishda katta klinik ahamiyatga ega hisoblanadi.

Kalit so'zlar: antiagregant dorilarga chidamlilik, yurak ishemik kasalligi, aspirin, klopidogrel, trombotsitlar agregatsiyasi

Аннотация:

Цель исследования. Изучение распространенности резистентности к аспирину и клопидогрелу и особенностей ее клинического течения путем оценки агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. В исследование были включены 335 пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (со стабильной стенокардией). Средний возраст составил $62,1 \pm 2,3$ года. В данном исследовании для определения активности тромбоцитов и оценки резистентности к антиагрегантам использовали

метод Борна и О'Брайена и анализ ИАТ (Ингибирование Агрегации Тромбоцитов - степень ингибирования агрегации тромбоцитов). Агрегацию тромбоцитов оценивали под влиянием арахидоновой кислоты и аденозиндифосфата (АДФ).

Полученные результаты. У 32 (29,1%) пациентов получавших монотерапию клопидогрелем, ИАТ составил <30%. у пациентов получавших двойную терапию резистентность к клопидогрелю наблюдалась у 25 пациентов (21,7%). Эти различия были статистически значимыми, и было отмечено, что уровень резистентности при двойной антиагрегантной терапии был ниже по сравнению с пациентами, получавшими только клопидогрел ($P=0,038$). У пациентов получавших монотерапию аспирином средняя степень агрегации составила $31,5\pm 6,8\%$, тогда как у больных принимающих двойную терапию этот показатель составил $27,8\pm 7,2\%$. Доля пациентов со спонтанной агрегацией $\geq 15\%$ составила в монотерапии аспирином - 18 (16,4%), двойной терапии - 11 (9,6%), в монотерапии клопидогрелем - 12 (10,4%).

Выводы. Анализ ИАТ демонстрирует высокую точность в оценке реакции тромбоцитов на аспирин и клопидогрел. В нашем исследовании состояния резистентности оказались значимым биомаркером для прогнозирования потенциальных осложнений. На основании этого, оценка активности тромбоцитов, определение резистентности и персонализация лечения имеют большое клиническое значение для минимизации прогноза и осложнений антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: резистентность к антиагрегантным препаратам, ишемическая болезнь сердца, аспирин, клопидогрел, агрегация тромбоцитов

Abstract.

Purpose of the study. To study the prevalence of aspirin and clopidogrel resistance and its clinical course characteristics by assessing platelet aggregation activity in patients with coronary heart disease.

Materials and methods. The study included 335 patients with stable forms of coronary heart disease (stable angina pectoris). The mean age was 62.1 ± 2.3 years. To determine platelet activity and assess resistance to antiplatelet agents, the Born and O'Brien method and PAI analysis (Platelet Aggregation Inhibition - degree of platelet aggregation inhibition) were used. Platelet aggregation was assessed under the influence of arachidonic acid and adenosine diphosphate (ADP).

Results and discussion. In 32 (29.1%) patients receiving clopidogrel monotherapy, PAI was <30%. Among patients receiving dual therapy, resistance to clopidogrel was observed in 25 patients (21.7%). These differences were statistically significant, and it was noted that the level of resistance during dual antiplatelet therapy was lower compared to patients receiving clopidogrel alone ($P=0.038$). In patients receiving aspirin monotherapy, the mean degree of aggregation was $31.5\pm 6.8\%$, while in patients receiving dual therapy, this indicator was $27.8\pm 7.2\%$. The proportion of patients with spontaneous aggregation $\geq 15\%$ was 18 (16.4%) with aspirin monotherapy, 11 (9.6%) with dual therapy, and 12 (10.4%) with clopidogrel monotherapy.

Conclusions. PAI analysis demonstrates high accuracy in assessing platelet response to aspirin and clopidogrel. In our study, resistance states proved to be a significant biomarker for predicting potential complications. Based on this, evaluation of platelet activity, determination of resistance, and personalization of treatment are of great clinical importance for minimizing the risks and complications of antiplatelet therapy.

Keywords: antiplatelet resistance, coronary heart disease, aspirin, clopidogrel, platelet aggregation

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое напрямую влияет на качество жизни и здоровье

миллионов людей по всему миру. Недостаточное кровоснабжение сердца вследствие ИБС может привести к различным осложнениям, включая инфаркт миокарда, аритмию и сердечную недостаточность. Согласно исследованию *Global Burden of Disease*, во всем мире наблюдается быстрый рост числа пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В 2017 году таких пациентов было 126 миллионов, а в 2019 году - уже 197 миллионов, и в последующие годы прогнозируется дальнейшее увеличение числа пациентов [11].

Повреждение атеросклеротических бляшек с последующим образованием тромба является основным патогенетическим механизмом их роста и причиной осложнений атеросклероза, в частности ишемической болезни сердца (ИБС). Ключевым звеном в этом процессе является активация тромбоцитов. Среди активаторов тромбоцитов наиболее активным и физиологически важным фактором является тромбин. Помимо тромбина, к другим активаторам тромбоцитов относятся фактор активации тромбоцитов (с участием тромбина и коллагена), АДФ, адреналин, норадреналин, тромбоксан A₂ (ТхA₂), коллаген и фактор фон Виллебранда. Активация и агрегация тромбоцитов, опосредованная различными агонистами, играют основную роль в ишемии органов.

Поскольку тромбоциты являются ключевым компонентом атеротромбоза, оценка тромбоксан-зависимой функции тромбоцитов все чаще используется для мониторинга эффективности антиагрегантов в подавлении образования патологических тромбов, а также для выявления пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий ишемического происхождения или кровотечения [5, 13].

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска осложнений являются приоритетными направлениями современной медицины. Антитромбоцитарные средства, используемые в клинической практике, относятся к нескольким фармакологическим группам и ингибируют специфические стадии тромбообразования, взаимодействуя с различными мишенями на мембране тромбоцитов, такими как рецепторы, ферменты и гликопротеины. Это обусловлено тем, что в структуре общей смертности в большинстве стран мира доминируют заболевания системы кровообращения. Следовательно, использование антитромботической терапии является патогенетически обоснованной необходимостью для влияния на течение ИБС.

Однако, несмотря на соблюдение антиагрегантной терапии, значительная часть пациентов страдает от ишемических событий [2]. Концепция резистентности к аспирину (АР) и резистентности к клопидогрелю (КР) используется для описания тех пациентов, у которых реактивность тромбоцитов выше референтного диапазона, несмотря на получение антиагрегантной терапии, и, следовательно, они подвержены большему риску ишемических событий. Все больше данных показывают, что при ишемической болезни сердца резистентность к антиагрегантам связана с большим количеством ишемических событий, в том числе возникающих после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [7].

В настоящее время данные о распространенности резистентности противоречивы, она колеблется от 5% до 45% для АСК (но чаще резистентность к АСК варьирует от 10% до 20%), для клопидогреля от 20% до 45% в зависимости от используемого метода и категории пациента. Установлено, что у пациентов с ИБС резистентность к АСК обнаруживается с одинаковой частотой, независимо от клинической формы заболевания, и частота этого явления не меняется со временем. Резистентность к двойной антиагрегантной терапии (АСК+клопидогрел) встречается в ~6% случаев [1,7,10]. Мета-анализ более 50 исследований показал, что резистентность к

АСК и клопидогрелю в значительной степени ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Считается, что у пациентов с резистентностью к антиагрегантной терапии риск развития инфаркта миокарда (ИМ), эпизодов нестабильной стенокардии и ишемического инсульта в 2,5-3,5 раза выше по сравнению с пациентами, чувствительными к терапии [4, 5, 6, 16].

Термин "резистентность" применительно к АСК относится к ряду различных явлений, включая неспособность АСК предотвращать атеротромботические осложнения, увеличивать время кровотечения, уменьшать выработку тромбоксана А₂ и вызывать характерные антиагрегантные изменения в функции тромбоцитов, как определено в исследованиях *in vitro*. В процессе изучения этого явления в научной литературе появилось понятие "резистентность к аспирину," что означает неспособность аспирина снижать продукцию тромбоксана А₂ и тем самым подавлять активацию и агрегацию тромбоцитов [8].

Однако термин "резистентность" в некоторых случаях относится к клинической резистентности к аспиринотерапии, а в других - к лабораторной (или биохимической) резистентности [17]. Таким образом, лабораторная резистентность подразумевает неспособность аспирина ингибировать тромбоксан-зависимые функции тромбоцитов согласно данным любого из лабораторных тестов.

Предлагается использовать различные лабораторные тесты, основанные на определении функциональной активности тромбоцитов, при этом оптическая агрегометрия называется "золотым стандартом" [3, 15, 17]. По сей день отсутствуют клинические рекомендации по выявлению пациентов с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам и способам ее преодоления в "реальной клинической практике" [17].

Еще несколько лет назад считалось, что практикующим врачам не следует придавать значения результатам тестов на функциональную активность тромбоцитов. Однако некоторые исследователи в настоящее время высказывают мнение о необходимости разработки стандартной методики оценки эффективности и дальнейшей коррекции антитромбоцитарной терапии и предлагают собственные варианты [9, 12, 14, 16, 18].

Цель. Изучение распространенности резистентности к аспирину и клопидогрелю и особенностей ее клинического течения путем оценки агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: Данное исследование проводилось с использованием комплексного дизайна, включающего проспективный, поперечный, клинико-биохимический и молекулярно-генетический подходы. В исследование были включены 335 пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (со стабильной стенокардией). Средний возраст составил 62,1 ± 2,3 года. В качестве антиагрегантного средства назначали АСК (75 мг/сут) или клопидогрел (75 мг/сут). Клинические характеристики пациентов по полу существенно не различались. Пациенты были разделены на 1-ю группу, получавшую монотерапию аспирином, 2-ю группу, получавшую аспирин и клопидогрел, и 3-ю группу, получавшую клопидогрел.

В данном исследовании для определения активности тромбоцитов и оценки резистентности к антиагрегантам использовали метод Борна и О'Брайена и анализ ИАТ (Ингибирование Агрегации Тромбоцитов - степень ингибирования агрегации тромбоцитов). Агрегацию тромбоцитов оценивали на аппарате АЛАТ-2 (НПФ "Биола," Россия) под влиянием арахидоновой кислоты и аденозиндифосфата (АДФ). Состояние резистентности к аспирину под воздействием арахидоновой кислоты (1,0 мМ)

отмечалось при агрегации $\geq 20\%$. Резистентность к клопидогрелю оценивали в случаях ИАТ $< 30\%$ при индукции АДФ (5 мкМ).

Для статистического анализа использовалась программа SPSS 26.0. Для параметрических переменных использовался *t*-критерий, для непараметрических переменных - *U*-критерий Манна-Уитни, для корреляций - χ^2 , коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона, а для создания прогностических моделей - многомерные логистические регрессионные модели. Важные диагностические маркеры были выявлены с помощью ROC-анализа.

Полученные результаты и обсуждения

Согласно результатам анализа, у 27 (24,5%) пациентов 1-й группы, получавших монотерапию аспирином, наблюдалась резистентность к арахидоновой кислоте при сохранении ответа. Во 2-й группе (АСК+КЛП) этот показатель наблюдался у 21 пациента (18,3%). В 3-й группе (только клопидогрел) резистентность к арахидоновой кислоте не оценивалась, так как аспирин не применялся.

Для оценки резистентности к клопидогрелю был рассчитан уровень ИАТ. У 32 (29,1%) пациентов 3-й группы, получавших монотерапию клопидогрелем, ИАТ составил $< 30\%$. Во 2-й группе резистентность к клопидогрелю наблюдалась у 25 пациентов (21,7%). Эти различия были статистически значимыми, и было отмечено, что уровень резистентности при двойной антиагрегантной терапии был ниже по сравнению с пациентами, получавшими только клопидогрел ($P=0,038$). В таблице 1 ниже представлены случаи резистентности к антиагрегантным препаратам в группах с использованием методов ИАТ и Борна.

Таблица 1.

Случаи резистентности к антиагрегантам, определяемые методом ИФА и методом Борна

Группы	Резистентность к аспирину, n (%)	Резистентность к клопидогрелю n (%)	Чувствительные к аспирину	Чувствительные к клопидогрелю
Группа 1 (АСК)	27 (24.5%)	—	83 (75.5%)	—
2-я группа (АСК+КЛП)	21 (18.3%)	25 (21.7%)	94 (81.7%)	90 (78.3%)
3-я группа (КЛП)	—	32 (29.1%)	—	78 (70.9%)

Всего из 335 пациентов, участвовавших в исследовании, у 105 (31,34%) наблюдалась резистентность к некоторым антиагрегантным препаратам. В частности, резистентность к аспирину выявлена у 48 пациентов (14,32%), а резистентность к клопидогрелю - у 57 пациентов (17%).

Для определения уровня резистентности к аспирину и клопидогрелю изучали агрегацию тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты (АК) и аденозиндифосфата (АДФ). Действие аспирина на тромбоциты достигается ингибированием фермента ЦОГ-1, что приводит к снижению синтеза тромбоксана А₂ тромбоцитами. Эффективность этого воздействия в первую очередь оценивается по реакции агрегации тромбоцитов на арахидоновую кислоту.

При оценке реакции пациентов на аспирин использовали арахидоновую кислоту в концентрации 1,0 мМ. Случаи, когда степень агрегации превышала 20%, рассматривались как резистентность к аспирину (Gum et al., 2003; Geisler et al., 2010). В 1-й группе (аспирин) средняя степень агрегации составила $31,5 \pm 6,8\%$, тогда как во 2-й группе

(аспирин+клопидогрел) этот показатель составил $27,8\pm 7,2\%$. Резистентность наблюдалась у 24,5% пациентов 1-й группы и у 18,3% пациентов 2-й группы. Степень агрегации у чувствительных к арахидоновой кислоте пациентов составила $<15\%$.

При оценке резистентности к клопидогрелю измеряли агрегацию тромбоцитов под влиянием различных концентраций АДФ (0,1, 1,0 и 5,0 мкМ). Основным механизмом действия клопидогреля основан на ингибировании АДФ-индуцированной агрегации путем блокирования P2Y₁₂-рецепторов в тромбоцитах. При воздействии 0,1 мкМ АДФ уровни общей агрегации были низкими (8-15%), а у пациентов с хорошей эффективностью препарата реакция практически отсутствовала. При концентрации 1,0 мкМ АДФ средняя степень агрегации составила 35-45%, а при 5,0 мкМ - около 50-75%.

В заключение, оценка агрегации тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты и АДФ считается точным, объективным и воспроизводимым методом определения резистентности к аспирину и клопидогрелю. На основании этих данных становится возможным разработать персонализированные модели антиагрегантной терапии. В таблице 2 представлена степень агрегации тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты и АДФ в группах.

Таблица 2.

Результаты агрегации тромбоцитов под влиянием арахидоновой кислоты и АДФ

Показатель	Группа 1 (АСК)	Группа 2 (АСК+КЛП)	Группа 3 (КЛП)	P
Агрегация под действием арахидоновой кислоты 1,0 мМ (%)	31.5 ± 6.8	27.8 ± 7.2	—	0.031
Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, при концентрации 0,1 мкМ (%)	—	12.4 ± 4.3	14.2 ± 4.7	0.126
Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, при концентрации 1,0 мкМ (%)	—	37.6 ± 8.1	42.3 ± 8.9	0.047
Агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, при концентрации 5,0 мкМ (%)	—	61.3 ± 10.7	66.9 ± 11.3	0.038
ИАТ (%)	—	38.7 ± 9.2	33.2 ± 10.1	0.041

Спонтанная агрегация тромбоцитов (СТА) - показатель, отражающий способность тромбоцитов к самопроизвольному объединению в крови без специальных индуцирующих агентов. Это состояние в основном связано с такими внутренними патофизиологическими факторами, как гиперактивность тромбоцитов, воспаление,

окислительный стресс и дисфункция эндотелия. Спонтанная агрегация особенно важна при оценке уровня тромбогенного риска, возникающего при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца.

В исследовании степень спонтанной агрегации оценивалась с помощью агрегометра ALAT-2. Состояние агрегации определяли через изменения в интервале 0-15 минут на основании активности тромбоцитов в плазме пациентов. Концентрация тромбоцитов для каждого пациента была стандартизирована в пределах $250-300 \times 10^9/\text{л}$. Спонтанная агрегация $\geq 15\%$ была оценена как высокоопасное состояние.

Согласно результатам, среди пациентов 1-й группы (аспирин) уровень СТА составил в среднем $12,1 \pm 4,5\%$, во 2-й группе (аспирин+клопидогрел) этот показатель составил $9,6 \pm 3,8\%$, а в 3-й группе (клопидогрел) - $10,4 \pm 4,2\%$. Доля пациентов со спонтанной агрегацией $\geq 15\%$ составила в 1-й группе - 18 (16,4%), во 2-й группе - 11 (9,6%), в 3-й группе - 12 (10,4%) пациентов (таблица 3). Хотя эти различия не были статистически значимыми ($P=0,076$), они были оценены как состояния, требующие терапевтического наблюдения.

Более высокая степень спонтанной агрегации у пациентов, получавших монотерапию аспирином, указывает на возможность гипорезонсивности по отношению к данному антиагреганту. В некоторых исследованиях это состояние рассматривается как биомаркер развития тромбоза. Поэтому оценка показателей СТА является важным дополнительным показателем для повышения эффективности антиагрегантного лечения.

В заключение, анализ случаев спонтанной агрегации как особого проявления гиперактивности тромбоцитов имеет важное значение в индивидуализации антиагрегантной терапии при ИБС. Целесообразно изучать эти результаты в будущем в связи с генетическим фоном и метаболическими факторами.

Таблица 3.

Степени спонтанной агрегации тромбоцитов

Группы	СТА (%)	СТА $\geq 15\%$ (n)	СТА $< 15\%$ (n)	P
1-группа (АСП)	12.1 ± 4.5	18	92	—
2-группа (АСП+КЛП)	9.6 ± 3.8	11	104	0.073
3-группа (КЛП)	10.4 ± 4.2	12	98	0.081

В заключение, анализ случаев спонтанной агрегации как особого проявления гиперактивности тромбоцитов имеет важное значение в индивидуализации антиагрегантной терапии при ИБС. Целесообразно изучать эти результаты в будущем в связи с генетическим фоном и метаболическими факторами.

Заключение

1. Анализ ИАТ демонстрирует высокую точность в оценке реакции тромбоцитов на аспирин и клопидогрел. В нашем исследовании состояния резистентности оказались значимым биомаркером для прогнозирования потенциальных осложнений.
2. Оценка активности тромбоцитов, определение резистентности и персонализация лечения имеют большое клиническое значение для минимизации прогноза и осложнений антитромбоцитарной терапии.

Литература:

1. Alyavi, A. L., Khodjanova, S. I., Uzokov, J. K., & Kadirova, S. (2021). Aspirin resistance in patients with chronic coronary syndrome. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(3), 1843-1846.

2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
3. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women / P.M. Ridker, N.R. Cook, I.-M. Lee et al. // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1293-1304.100.
4. Bhatt, D.L. Intensifying Platelet Inhibition — Navigating between Scylla and Charybdis / D.L. Bhatt // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 20. P. 2078-2081.
5. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-3384 DOI: 10.1172/JCI27196.
6. Gasparyan, A.Y. The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention / A.Y. Gasparyan, T.Watson, G.H.Y. Lip // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51(19). P. 1829-1843.
7. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et. al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug- eluting stents. *JACC* 2008; 52(9): 734-9.
8. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367(9510):606-617. DOI: 10.1016/s0140- 6736(06)68040-9
9. Hurst NL, Nooney VB, Raman B, et al. Clopidogrel "resistance": pre- vs post-receptor determinants. *Vascul Pharmacol*. 2013 Nov-Dec;59(5-6):152–61. DOI: 10.1016/j.vph.2013.10.002.
10. Iskandarovna K. S., Lutfullayevich A. A. Clinical and Laboratory Features of Coronary Heart Disease in Patients with Aspirin Resistance // *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. – 2021. – T. 11. – №. 3.
11. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>.
12. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Feb 9;77(5):629–658. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.011.
13. Lordkipanidzé M. Platelet Function Tests. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(03):258-267. DOI: 10.1055/s-0035-1564834.
14. Raffaele Piccolo, Gennaro Giustino, Roxana Mehran, Stephan Windecker. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *Lancet*. 2015. Vol. 386. no 9994. P. 702-713. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61220-X.
15. Ramanuja, S. Approach to "Aspirin Allergy" in Cardiovascular Patients / S. Ramanuja, J.A. Breall, V.G. Kalaria // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 1-4.
16. Paniccia, R. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients / R. Paniccia, E. Antonucci, A.M. Gori // *J. Thromb. Haemost*. 2007. Vol. 5. P. 1839-1847.
17. Schwartz KA. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. *Neurohospitalist*. 2011;1(2):94-103. DOI: 10.1177/1941875210395776.
18. Yi Xu, Yimin Shen, Delong Chen, Pengfei Zhao, Jun Jiang. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stent implantation: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Interventional Cardiology*. 2021. Vol. 2021. P. 1-12. DOI: 10.1155/2021/9934535.11.