

# Оценка лабораторной эффективности клопидогрела после плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

Н.В. Кучкина, Н.В. Церетели, И.Е. Чернышева, Е.И. Воробьева, И.В. Зубкова, С.П. Семитко✉, Д.Г. Иоселиани, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить влияние антиагреганта клопидогрела на агрегационную активность тромбоцитов у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

**Материалы и методы.** Проведено исследование влияния клопидогрела на агрегацию тромбоцитов у 57 пациентов с ишемической болезнью сердца и стентированием коронарных артерий. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю включены пациенты (n=31), которые не болели COVID-19, во 2-ю вошли 26 человек, перенесших COVID-19 в сроки от 3 мес до 1 года (в среднем 5±1,3 мес) до момента включения в исследование.

**Результаты.** В обеих группах применение клопидогрела обуславливало снижение агрегации тромбоцитов до целевых значений. Агрегация тромбоцитов, для оценки которой использовался метод Борна, составила 22,9 и 22,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Агрегация тромбоцитов, оцениваемая методом оптической трансмиссионной агрегометрии (система VerifyNow, P2Y12), составила 152,3 и 147,2 PRU в 1 и 2-й группах соответственно. Полученные данные по группам не имели достоверных различий и подтверждали высокую лабораторную эффективность клопидогрела. Кроме того, в представленных группах нами не обнаружено достоверных различий в уровне маркера воспаления – С-реактивного белка, уровне фибриногена, лейкоцитов, а также D-димера.

**Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19 в сроки от 3 мес до 1 года до момента включения в исследование, лабораторная эффективность клопидогрела в стандартной дозировке 75 мг/сут соответствует целевым показателям и достоверно не отличается от таковой у не болевших COVID-19 пациентов. На данном этапе исследования полученные результаты не указывают на необходимость изменения протокола двойной антиагрегантной терапии при стентировании коронарных артерий у стабильных пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19 в сроки от 3 мес до 1 года до момента включения в исследование, и свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция (COVID-19), тромбоциты, агрегация тромбоцитов, стентирование коронарных артерий, антиагрегантная терапия

**Для цитирования:** Кучкина Н.В., Церетели Н.В., Чернышева И.Е., Воробьева Е.И., Зубкова И.В., Семитко С.П., Иоселиани Д.Г., Фомин В.В. Оценка лабораторной эффективности клопидогрела после плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 772–776. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201174

ORIGINAL ARTICLE

## Evaluation of laboratory effectiveness of clopidogrel after elective endovascular procedures in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19)

Natalia V. Kuchkina, Nino V. Tsereteli, Irina E. Chernysheva, Elena I. Vorobyeva, Irina V. Zubkova, Sergey P. Semitko✉, David G. Iosseliani, Viktor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the impact of antiplatelet agent clopidogrel on the aggregation platelet activity in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19).

**Materials and methods.** The impact of clopidogrel on platelet aggregation was studied in 47 patients with coronary heart disease after coronary artery stenting. The patients were assigned to 2 groups: group 1 comprised the patients who were not affected by COVID-19 (n=31), while group 2 comprised the patients who had COVID-19 (n=26) 3 months – 1 year (mean, 5±1.3 months) before being included in the study.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

**Кучкина Наталия Владимировна** – канд. биол. наук, зав. клинико-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7605-5302

✉ **Sergey P. Semitko** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

**Natalia V. Kuchkina** – Cand. Sci. (Biol.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7605-5302

**Results.** The use of clopidogrel contributed to platelet aggregation decrease to the target levels in both groups. Platelet aggregation, assessed by Born technique, was 22.9 and 22.7% in groups 1 and 2, respectively. Platelet aggregation, assessed by the technique of optical transmission aggregometry (system VerifyNow, P2Y12), was 152.3 and 147.2 PRU in groups 1 and 2, respectively. The data obtained in each group were not significantly different and attested to high laboratory effectiveness of clopidogrel. Besides, we did not find reliable differences in the levels of inflammation marker: C-reactive protein, fibrinogen, leucocytes, as well as of D-dimer, in the studied groups.

**Conclusion.** In 3 months – 1 year after COVID-19, the laboratory effectiveness of Clopidogrel used in standard dosage of 75 mg/day is compliant with target indices and does not differ from the effectiveness in patients with no history of COVID-19. At this stage of our study, the obtained results do not imply the necessity of changing the protocol of double antiplatelet therapy after coronary artery stenting in stable patients with coronary artery disease, who suffered COVID-19 three months – 1 year before being included in the study, and show the necessity of further investigations.

**Keywords:** new coronavirus infection (COVID-19), platelet, platelet aggregation, coronary artery stenting, antiplatelet therapy

**For citation:** Kuchkina NV, Tsereteli NV, Chernysheva IE, Vorobyeva EI, Zubkova IV, Semitko SP, Iosseliani DG, Fomin VV. Evaluation of laboratory effectiveness of clopidogrel after elective endovascular procedures in patients with the history of the new coronavirus infection (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 772–776. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201174

## Актуальность

Тромбоциты играют ключевую роль в обеспечении гемостаза при повреждении сосудистой стенки. В реализации функций первичного сосудисто-тромбоцитарного гемостаза различают семь основных фаз тромбоцитарных реакций: адгезия, распластывание, реакция высвобождения и агрегация, ретракция кровяного сгустка, экспонирование 3-го тромбоцитарного фактора (фосфолипидов) и активация каскада свертывающей системы крови. Реакцию адгезии опосредуют мембранные белки тромбоцитов, гликопротеиды Ia–IIa и VI, являющиеся рецепторами коллагена, а также гликопротеид Ib – рецептор фактора Виллебранда. Параллельно процессу адгезии происходит активация тромбоцитов. Среди соединений, способных активировать тромбоциты, физиологически наиболее активными считаются коллаген, локализованный в субэндотелиальных структурах, аденозиндифосфат (АДФ), высвобождающийся из поврежденных клеток, и тромбин, образующийся в участке повреждения в результате инициации каскада свертывания.

В силу того, что тромбоциты играют существенную роль в патогенезе атеросклероза и тромбоза, применение анти-тромбоцитарных препаратов оказывается благоприятным в профилактике ишемического инсульта, острого коронарного синдрома и внезапной сосудистой смерти у больных

с повышенным риском таких исходов, включая лиц с выраженным атеросклерозом или атеротромбозом [1]. Анти-тромбоцитарная терапия – стандарт лечения больных с острым коронарным синдромом независимо от стратегии реваскуляризации [2], больных со стабильными формами ишемической болезни сердца, перенесших коронарное стентирование.

Препараты тиенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел, являются важнейшей составляющей антиагрегантной терапии. Клопидогрел зарекомендовал себя в качестве высокоэффективного и достаточно безопасного лекарственного средства [3]. Антиагрегантная эффективность клопидогрела обеспечивается окислением пролекарства и превращением его ферментами системы цитохрома P450 CYP в активный метаболит, который селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцита P2Y12, что приводит к подавлению активации гликопротеинового рецепторного комплекса P<sub>2b</sub>/P<sub>2a</sub> и утрате способности тромбоцитов «отвечать» на стимуляцию АДФ [4]. После метаболической активации его фармакологические эффекты опосредуются разновидностью P<sub>2</sub>-пуринорецепторов – P2Y12, локализованных на поверхности тромбоцитов [4]. Ингибирующий эффект достигает максимума через 5–7 дней регулярного приема. После прекращения приема

**Церетели Нино Владимировна** – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
ORCID: 0000-0003-1517-5244

**Чернышева Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, зам. дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
ORCID: 0000-0003-3269-541X

**Воробьева Елена Ивановна** – врач клинко-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4464-9189

**Зубкова Ирина Викторовна** – врач клинко-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-8092-1907

**Иоселиани Давид Георгиевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, почетный дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
ORCID: 0000-0001-6425-7428

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительно профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru;  
ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Nino V. Tsereteli** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: 0000-0003-1517-5244

**Irina E. Chernysheva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: 0000-0003-3269-541X

**Elena I. Vorobyeva** – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4464-9189

**Irina V. Zubkova** – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-8092-1907

**David G. Iosseliani** – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
ORCID: 0000-0001-6425-7428

**Viktor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: fomin\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

	1-я группа	2-я группа	p
Число больных	31	26	>0,05
Возраст, лет (среднее)	64,2±3,2	67,0±2,4	0,522
Индекс массы тела	28,8±4,8	30±4,7	0,179
Пол			
Мужчины	23 (74,2%)	17 (65,4%)	>0,05
Женщины	8 (25,8%)	9 (34,6%)	>0,05
Перенесенные инфаркты миокарда в анамнезе	17 (54,8%)	10 (38,5%)	>0,05
ФК стенокардии, среднее	2,64±0,29	2,86±0,11	0,709
Артериальная гипертензия	30 (96,8%)	23 (88,5%)	>0,05
Сахарный диабет	8 (25,8%)	5 (19,2%)	>0,05
COVID-19 в анамнезе, давность, мес		5±1,3	

клопидогрела агрегация тромбоцитов возвращается к исходному уровню через 5–7 дней [5].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциируется с усилением свертываемости крови – гиперкоагуляцией. У таких пациентов часто повышен уровень D-димера, высокая концентрация которого является предиктором неблагоприятных исходов [6, 7]. У больных COVID-19 часто диагностируются как очевидные тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов, так и признаки тромбоза на микроциркулярном уровне [8]. Идет поиск основных механизмов гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19. SARS-CoV-2 проникает в эндотелиальные клетки, и возникающее в результате этого повреждение способно вызывать миграцию тромбоцитов в места инвазии, что обуславливает развитие выраженной эндотелиальной дисфункции и индукцию агрегации тромбоцитов [9]. При COVID-19 может наблюдаться снижение количества тромбоцитов как за счет снижения продукции, так и за счет разрушения или утилизации при формировании внутрисосудистых сгустков [6, 10]. Имеющиеся в литературе данные указывают, что при COVID-19 происходит процесс воспаления, оказывающий влияние на тромбоциты и систему плазменного гемостаза и сопровождающийся активацией иммунной системы [11].

В настоящее время изучается целый ряд лекарственных средств: антикоагулянтов и антиагрегантов, которые могли бы эффективно использоваться для профилактики и лечения тромботических осложнений при заболевании, вызванном коронавирусом нового типа – SARS-CoV-2. Так, например, результаты бразильского многоцентрового исследования, опубликованные в журнале «Lancet» (2021 г.), свидетельствуют о нецелесообразности применения лечебных доз ривароксабана у стабильных больных COVID-19 [12]. Большое количество вопросов у специалистов вызывает эффективность существующих протоколов профилактики тромботических осложнений у лиц, перенесших коронарное стентирование на фоне или после коронавирусной инфекции. Так, согласно данным литературы, агрегационная активность у пациентов с COVID-19 остается малоисследованной. Отмечено, например, что у пациентов с COVID-19 на госпитальном этапе инфекционного заболевания степень АДФ- и адреналининдуцированной агрегации тромбоцитов может быть значительно снижена под влиянием проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [13].

### Цель и задачи

Учитывая особенности изменения гемостаза у пациентов с COVID-19, а также противоречивые данные по использованию антикоагулянтных и антиагрегантных лекарственных препаратов у этой категории пациентов, нам представляется важным оценить влияние наиболее распространенного антиагреганта клопидогрела на функциональную активность тромбоцитов у пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией. Это

представляется важным в аспекте достаточности выбора стандартной двойной антиагрегантной терапии у данной категории пациентов при выполнении им эндоваскулярных процедур на коронарных и периферических артериях в рамках оказания плановой медицинской помощи.

### Материалы и методы

В данном исследовании проанализированы результаты обследования 57 больных (70,2% мужчин и 29,8% женщин) с ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) и выполненными эндоваскулярными процедурами на коронарных артериях. Пациенты проходили лечение в Научно-практическом центре интервенционной кардиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в апреле – мае 2021 г. Всем больным выполнено коронарное стентирование, в связи с чем, согласно клиническим рекомендациям, все они получали двойную антиагрегантную терапию: клопидогрел (75 мг/сут) не менее 7 дней до включения в исследование и ацетилсалициловую кислоту в стандартной дозировке (75 мг/сут). Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены пациенты (n=31), которые не болели новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (подтверждено отсутствием титра специфических иммуноглобулинов М и G в сыворотке крови). Во 2-ю группу вошли 26 человек, перенесших COVID-19 от 3 мес до 1 года (в среднем 5±1,3 мес) до момента включения в исследование. Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

На момент проведения исследования средний возраст больных составил 66,7±8,7 года (64,2±3,2 в 1-й группе и 67,0±2,4 – во 2-й соответственно). У всех пациентов установлен диагноз «стабильная стенокардия различных ФК». Инфаркт миокарда перенесли 17 (54,8%) и 10 (38,5%) пациентов обеих групп, ФК стенокардии на момент обследования составил в среднем 2,76±0,11. Наличие артериальной гипертензии зарегистрировано у 30 (96,8%) пациентов 1-й группы и 23 (88,5%) пациентов 2-й. Как следует из представленных сведений по всем клинико-анамнестическим данным, за исключением перенесенного COVID-19, группы были статистически сопоставимы.

Работа основана на данных лабораторной диагностики: оценке показателей гемостаза и системного воспалительного ответа. Кровь из локтевой вены забирали в вакуумные пробирки, содержащие 3,8% цитрат натрия или активатор свертывания. Для получения «богатой» тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин при 150 G. Для получения «бедной» тромбоцитами плазмы кровь центрифугировали 10 мин при 2000 G.

Определение агрегационной активности тромбоцитов выполнялось турбодиметрическим методом, предложенным Г. Борном и Дж. О'Брайеном [14, 15], являющимся в настоящее время наиболее распространенным подходом к исследованию агрегации тромбоцитов и основанном на регистрации изменений светопропускания обогащен-

**Таблица 2. Показатели агрегации тромбоцитов и С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, лейкоцитов в изучаемых группах пациентов**

	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=26)	p
Агрегация тромбоцитов (по Борну), %	22,9±9,3	22,7±10,3	0,014
Агрегация тромбоцитов (P2Y12 VerifyNow), PRU	152,3±49,2	147,2±57,5	0,067
Пациенты с признаками резистентности к клопидогрелу (отсутствие ингибирования агрегации тромбоцитов)	5 (16,1%)	3 (11,5%)	>0,05
С-реактивный белок, мг/л	3,7±6,4	3,3±4,9	0,0496
D-димер, мг/л	0,42±0,1	0,45±0,2	1,339
Фибриноген, г/л	2,8±0,6	2,9±0,5	0,128
Лимфоциты, %	2,1±0,4	2,4±0,3	0,6
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> л	6,1±1,4	6,3±1,9	0,084

ной тромбоцитами плазмы. В качестве активатора агрегации нами использован АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л. Исследование проводили на лазерном двухканальном агрегометре «АЛАТ-2 Биола» (Россия). Также для исследования агрегации тромбоцитов мы использовали метод оптической трансмиссионной агрегометрии (система VerifyNow, тест P2Y12, США). Данная система определяет скорость и степень изменения прохождения света в образцах цельной крови в зависимости от степени агрегации тромбоцитов [16].

Определение количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови проводили на гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (Horiba ABX SAS, Франция).

Определение содержания фибриногена в «бедной» тромбоцитами плазме крови выполняли на автоматическом коагулометре CA 560 Sysmex с использованием набора реагентов Multifibren U (Siemens).

Определение содержания D-димера в «бедной» тромбоцитами плазме осуществляли на автоматическом коагулометре CA 560 Sysmex с использованием набора реагентов Innovance D-Dimer (Siemens).

Определение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови выполнялось методом иммунотурбодиметрии на биохимическом анализаторе «Хитачи 902» (Япония).

Для оценки значимости отличий 2 независимых групп пациентов применяли t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Данные по исследованию агрегации тромбоцитов и маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, а также D-димера) в группах пациентов, не имеющих в анамнезе COVID-19 (1-я группа) и переболевших новой коронавирусной инфекцией (2-я группа), суммированы в табл. 2.

Согласно представленным данным, в обеих группах пациентов мы наблюдали значимое снижение агрегации тромбоцитов как результат действия клопидогрела. Агрегация тромбоцитов по данным классического метода Борна (где в качестве индуктора активации использовался АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л) составила 22,9 и 22,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что у пациентов обеих групп действие клопидогрела, по тесту VerifyNow P2Y12, было оптимальным и сопоставимым: 152,3 PRU и 147,2 PRU в 1 и 2-й группах соответственно. Согласно представленным данным (см. табл. 2), нами также не выявлено различий между исследуемыми группами в уровне маркеров воспалительной реакции: С-реактивного белка, фибриногена, лейкоцитов, а также концентрации D-димера.

## Обсуждение

Агрегация тромбоцитов по данным классического метода Борна (где в качестве индуктора активации использовался АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л) составила 22,9 и 22,7% в 1 и 2-й группах соответственно. Нормальные

значения, определенные в нашей лаборатории для данного метода оценки агрегации тромбоцитов, составляют 37–67%, и полученные нами показатели свидетельствуют о значимом ингибирующем влиянии клопидогрела, что согласуется с данными литературы. Так, известно, что при приеме клопидогрела в дозировке 75 мг/сут отмечается подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое достигает максимального эффекта через 5–7 дней. В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов поддается в среднем на 40–60% [17].

Результаты VerifyNow P2Y12-теста показывают остаточную реактивность тромбоцитов в единицах реактивности PRU (Platelet Reactivity Units). Как следует из рекомендаций к тесту VerifyNow P2Y12, «терапевтическое окно» оптимальных значений PRU при приеме клопидогрела должно составлять 95–208 PRU [16]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов обеих групп действие клопидогрела по тесту VerifyNow P2Y12 было оптимальным и сопоставимым: 152,3 и 147,2 PRU в 1 и 2-й группах соответственно. Нами не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, не имеющих в анамнезе COVID-19 (1-я группа) и переболевших новой коронавирусной инфекцией (2-я группа).

В обеих группах наблюдались пациенты, у которых нами не выявлено ингибирующего влияния клопидогрела на функциональную активность тромбоцитов: 5 пациентов в 1-й группе и 3 – во 2-й, что составляет от общего числа больных в группах 16,1 и 11,5% соответственно (см. табл. 2). Этим пациентам клопидогрел заменен на тикагрелор через нагрузочную дозу 180 мг. Результаты также согласуются с данными литературы. Известно, что особенностью клопидогрела является необходимость метаболической биоактивации при участии ферментов системы цитохрома P450 для реализации антиагрегантного эффекта. При этом в образовании активного метаболита основную роль играет изофермент CYP2C19 [18]. Ген CYP2C19 имеет несколько аллельных вариантов и кодирует одноименный фермент в организме человека. Одним из наиболее распространенных и хорошо изученных однонуклеотидных полиморфизмов является CYP2C19\*2, что ассоциировано с продукцией изофермента с низкой ферментативной активностью, это, следовательно, проявляется низкой чувствительностью пациента к действию клопидогрела. Частота встречаемости такого полиморфизма в популяции достигает 25–30% [19]. Полученные нами данные в 1 и 2-й группах согласуются с имеющимися данными литературы и свидетельствуют о том, что в группе пациентов, перенесших COVID-19, частота резистентности к клопидогрелу достоверно не отличалась от указанных значений.

## Заключение

Таким образом, в обеих группах нами не отмечено достоверных различий в показателях лабораторной эффективности клопидогрела по подавлению способности агрегации тромбоцитов, оцениваемой нами по АДФ-зависимой агрегации методом Борна, а также по тесту VerifyNow P2Y12.

Также не обнаружено достоверных различий в уровне маркеров воспаления – С-реактивного белка, D-димера, фибриногена, лейкоцитов между исследуемыми группами. Как следует из представленных данных, при нормальных значениях провоспалительных маркеров перенесенный COVID-19 в анамнезе не влияет на функциональную активность и агрегацию тромбоцитов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что клопидогрел в стандартной дозировке 75 мг/сут может применяться в качестве компонента двойной дезагрегантной терапии после выполнения плановых эндоваскулярных процедур на коронарных артериях у стабильных пациентов, переболевших формой COVID-19 в среднеотдаленные сроки наблюдения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
- Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation.* 2004;110(10):1202-8.
- Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs.* 2000;60(2):347-77.
- Boyden TF, Nailamothu BK, Moscucci M, et al. Meta-analysis of randomized trials of drug-eluting stents versus bare metal stents in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1399-402.
- Terlpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Haematol.* 2020;95(7):834-47.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2103-9.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: a report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1738-42.
- Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020;190:62.
- Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1469-72.
- Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-61.
- Lopes RD, de Barros ES, Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01203-4
- Марочков А.В., Липницкий А.Л., Цопов Д.С., и др. Особенности агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19. Предварительные результаты. *Новости хирургии.* 2020;28(5):558-64 [Marochkov AV, Lipnitskii AL, Tsopov DS, et al. Osobennosti agregatsii trombotsitov u patsientov s infektsiei COVID-19. Predvaritel'nye rezul'taty. *Novosti khirurgii.* 2020;28(5):558-64 (in Russian)].
- Born GVR. Quantitative investigation into aggregation of blood platelets. *J Physiol (Lond).* 1962;162:67-8.
- O'Brien JR. Platelet aggregation. Part II. Some results of a new study. *J Clin Pathol.* 1962;15:452-5.
- Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2T12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Tromb Haemost.* 2008;99(2):409-15.
- Скотников А.С., Сизова Ж.М., Багликов А.Н., и др. Сравнение влияния на агрегацию тромбоцитов оригинального препарата (плавикс) и его дженерика (клапитакс): результаты наблюдательного исследования. *Российский кардиологический журнал.* 2018;4(156):75-81 [Skotnikov AS, Sizova ZhM, Baglikov AN, et al. Sravnenie vliianiia na agregatsiiu trombotsitov original'nogo preparata (plaviks) i ego dzhenerika (klapitaks): rezul'taty nabludatel'nogo issledovaniia. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2018;4(156):75-81 (in Russian)].
- Savi P, Herbert JM, Pfeiffer AM, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol.* 1992;44(3):527-32.
- Destá Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical Significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(12):913-58.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU