

© ЭВЕРСТОВА Т. Е., НИКОЛАЕВА Т. Я.

УДК 616.831-005.4

DOI: 10.20333/2500136-2020-3-47-53

## Проблемы резистентности к ацетилсалициловой кислоте в профилактике ишемического инсульта (обзор литературы)

Т. Е. Эверстова, Т. Я. Николаева

Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова, Якутск 677000, Российская Федерация

**Резюме.** Изучение резистентности к антиагрегантным препаратам требует новых подходов с применением генетических методов. Ацетилсалициловая кислота широко используется в первичной и вторичной профилактике ишемического инсульта. По данным различных литературных источников, среди пациентов, находящихся на терапии аспирином, часть сталкивается с развитием тромботических событий, несмотря на длительный прием препарата. В данной статье приведены данные о причинах клинической резистентности и роли генетических факторов. На сегодняшний день причины развития аспириновой резистентности сложны и не всегда находят научное объяснение. Особенный интерес вызывают генетические факторы развития устойчивости к антиагрегантной терапии.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ацетилсалициловая кислота, профилактика, аспириновая резистентность, клиническая резистентность, генетические факторы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Эверстова ТЕ, Николаева ТЯ. Проблемы резистентности к ацетилсалициловой кислоте в профилактике ишемического инсульта (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(3):47-53. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-47-53

## Problems of acetylsalicylic acid resistance in ischemic stroke prevention (literature review)

T. E. Everstova, T. Ya. Nikolaeva

North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk 677000, Russian Federation

**Abstract.** The study of antiplatelet drugs resistance requires new approaches using genetic methods. Acetylsalicylic acid is widely used in initial and secondary ischemic stroke prevention. According to various literature sources, some patients undergoing aspirin therapy, face with the development of thrombotic events, despite prolonged use of the drug. This article provides data on the causes of clinical resistance and the role of genetic factors. For today, the causes of aspirin resistance are complex and not always can be scientifically explained. Genetic factors in the development of antiplatelet therapy resistance are of particular interest.

**Key words:** ischemic stroke, acetylsalicylic acid, prevention, aspirin resistance, clinical resistance, genetic factors.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

**Citation:** Everstova TE, Nikolaeva TYa. Problems of acetylsalicylic acid resistance in ischemic stroke prevention (literature review). *Siberian Medical Review.* 2020;(3):47-53. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-47-53

Инсульт является одной из ведущих причин человеческой смертности и инвалидизации [1]. Раннее утяжеление неврологического дефицита с развитием повторного ишемического инсульта является довольно распространенным явлением. Как правило, это ассоциировано с худшим прогнозом у пациентов в остром периоде ишемического инсульта [2].

Ключевым звеном во вторичной профилактике ишемического инсульта является назначение антиагрегантных препаратов. Из группы антиагрегантов наиболее часто используют препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). АСК, или аспирин, оказывает действие на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей. АСК ацетилирует необратимо ЦОГ-1 вблизи ее каталитического центра, тем самым препятствуя образованию метаболитов арахидоновой кислоты, в том числе мощного активатора агрегации тромбоцитов – тромбоксана А<sub>2</sub>.

АСК является одним из широко используемых лекарственных средств в медицине. В 2007 году Агентство исследований и качества здравоохранения сообщило, что около 20 % взрослого населения США применяют АСК ежедневно и что данный показатель близится к 50 % среди людей от 65 лет и старше [3]. Действительно, применение АСК не требует сложных схем назначения и является экономически выгодным, что играет немаловажную роль при выборе препарата для антиагрегантной терапии. АСК входит в стандарты лечения ишемического инсульта, и его использование ассоциировано с лучшими исходами [4, 5].

Неопровержимые данные свидетельствуют о том, что терапия АСК приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта или сосудистой смерти на 25 % у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от пола, возраста, наличия артериальной гипертонии или диабета [6].

В последнее время, по данным исследований отдельных авторов, стали появляться сообщения

о том, что среди пациентов, находящихся на терапии аспирином, часть сталкивается с развитием тромботических событий, несмотря на длительный прием препарата. Мнения об эффективности препарата неоднозначны. Так, по данным А. Algra et al. (1999) и совместного метаанализа рандомизированных исследований антиагрегантной терапии для предотвращения смерти, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с высоким риском (2002), аспирин эффективен только в 15 % случаев повторного инсульта [6,7].

Аспирин является основным антитромбоцитарным агентом для вторичной профилактики ишемического инсульта. Его назначение должно ассоциироваться со снижением частоты развития сердечнососудистых катастроф и лучшими исходами заболевания, независимо от того, на каком этапе лечения был назначен препарат. Тем не менее, если при приеме аспирина в остром периоде инсульта функция тромбоцитов не подавляется, это может привести к увеличению частоты клинических осложнений [8].

Мета-анализ одиннадцати рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению монотерапии АСК во вторичной профилактике инсульта, выявил относительное снижение риска на 13 % (95 % ДИ, 6–19 %) для комбинированной конечной точки инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти [9].

Термин «аспириновая резистентность» появился в связи с необходимостью описать такую клиническую ситуацию, при которой подгруппа пациентов, получающая терапевтическую дозу аспирина, сталкивается с тромботическими явлениями в сосудах [10, 11, 12]. Распространенность этого явления достаточно высока и, по данным ряда авторов, составляет от 5 до 48 % [13-18].

Высказываются предположения о наличии эффекта «привыкания» к аспирину. Интересные данные были получены в исследовании F. M. Pulcinelli et al., 2004 [19], согласно которому длительное применение аспирина может влиять на чувствительность к препарату. Авторы пришли к выводу, что более длительный прием аспирина приводил к прогрессирующему снижению чувствительности к его эффектам.

Доказана необходимость применения АСК для вторичной профилактики инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) (SALT, 1991, DTT, 1991), при этом вероятность возникновения геморрагических осложнений при использовании аспирина в малых дозах (75 мг в сутки) у леченных и нелеченных данным препаратом больных одинакова (SAPAT, 1992) [20].

Резистентность к аспирину можно разделить на лабораторную и клиническую. Лабораторная резистентность определяется как неспособность аспирина ингибировать продукцию тромбоксана А<sub>2</sub>

тромбоцитов или препятствовать тестам функции тромбоцитов, которые зависят от продукции тромбоксана тромбоцитами [7].

Наибольший интерес для клинициста представляет клиническая резистентность. Сюда входит широкий спектр причин неэффективности препарата. Неэффективность лечения АСК или клиническая резистентность определяется как неспособность предотвратить рецидивирующие тромбоэмболические ишемические явления. Существует множество возможных причин устойчивости к АСК, включая некомплаентность пациентов, лекарственные взаимодействия (т.е. с нестероидными противовоспалительными препаратами), генетические полиморфизмы ЦОГ-1 и других генов, участвующих в выработке тромбоксана, увеличение биосинтеза тромбоксана другими источниками (например, ЦОГ-2 в макрофагах или сосудистые эндотелиальные клетки) или увеличение оборота тромбоцитов [7].

Переменная эффективность АСК связана с недостаточным ингибированием синтеза тромбоксана или наличием независимых от тромбоксана стимуляторов тромбоцитов. Снижение чувствительности к аспирину также может быть связано с этими дополнительными антитромботическими свойствами, которые в определенной степени определяются экологическими или генетическими факторами [21].

Исходя из вышеописанного, стоит предполагать, что подобные явления влекут за собой определенные сложности. Недавние исследования показали, что резистентность к аспирину может привести к неэффективности антитромбоцитарной терапии, а также связана с ранним утяжелением неврологического дефицита и повторным ишемическим инсультом у пациентов в остром периоде инсульта [22,23].

Частота развития повторных ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак в данной клинической ситуации резко возрастает в разы. По данным K-H. Grottemeyer et al. (1993), у пациентов, перенесших инсульт, резистентность к АСК ассоциируется с 10-кратным увеличением риска рецидивов сосудистых событий [24]. У K. Grundmann et al. (2003) сообщалось об увеличении риска повторных церебральных ишемических атак у пациентов, резистентных к аспирину [16].

Большое значение в развитии осложнений приобретает и человеческий фактор. Сюда необходимо отнести такое понятие как комплаентность. Оно представляет собой способность и степень выполнения пациентом всех предписаний, полученных от врача. Отсутствие комплаентности у пациентов может являться одной из важнейших причин клинической и лабораторной резистентности к аспирину. В исследовании N. J. Breet et al. (2010) было показано, что лекарственная некомплаентность была преобладающей

причиной «псевдорезистентности к аспирину» у пациентов, подвергшихся коронарному стентированию [25]. Из нескольких проспективных обсервационных исследований известно, что в первые годы после инсульта стойкая вторичная профилактика, включая антиагреганты, быстро сходит на нет [26,27].

Метаболические параметры также вносят свои коррективы во вторичную профилактику. Ожирение и высокий индекс массы тела ассоциируются со снижением ингибирования ЦОГ-1 низкими дозами аспирина, возможно, из-за увеличения активности тромбоцитов или их оборота, кроме того, повышенная масса тела также может снижать системную биодоступность АСК [28,29].

Устойчивость к аспирину является состоянием, определяющим эффективность лекарственного средства в ингибировании агрегации тромбоцитов, несмотря на регулярное дозирование [30]. Частота резистентности к АСК в различных исследованиях колеблется от 5 до 45 % [31].

Снижение абсорбции и/или усиление метаболизма аспирина может способствовать биосинтезу тромбоксана  $A_2$  из путей, не ингибируемых аспирином, а также альтернативных путей, участвующих в активации тромбоцитов, не блокируемых аспирином (например, с участием аденозиндифосфата (АДФ), коллагена, адреналина и тромбина). Повторим, что, по данным некоторых литературных источников, большая часть сообщаемой устойчивости к аспирину может быть результатом низкой комплаентности [32-34].

Клинические факторы резистентности включают также низкую абсорбцию при назначении неадекватной дозы или неадекватной формы препарата; взаимодействие с другими препаратами. Клеточные механизмы резистентности обусловлены некоторыми клиническими состояниями, связанными с генерализованной активацией тромбоцитов и высвобождением большого количества аденозиндифосфата, тромбоксана, повышенным уровнем фактора Виллебранда из-за повреждения эндотелиальных клеток [31]. Немалую роль в развитии аспирина-резистентности имеют биохимические параметры крови, а именно показатели уровня глюкозы и холестерина. Состояние гипергликемии ведет к снижению эффективности антитромбоцитарной терапии за счет реактивации свободных радикалов. Гиперхолестеринемия может ослаблять влияние аспирина на тромбин [31]. Подробнее об этом будет сказано ниже.

Показатели активности тромбоцитов обеспечивают прогностическую ценность клинического исхода после начала инсульта [35]. Комбинированная антитромбоцитарная терапия у лиц с клиническим рецидивом из-за однокомпонентной антитромбоцитарной терапии повышает риск клинически

значимого внутри- или внечерепного кровоизлияния [35, 36]. Уровень антиагрегантной резистентности у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой варьирует от 3 до 85 % для АСК [37].

Генетические факторы резистентности к АСК изучены для нескольких полиморфизмов. Наибольшее число исследований, подтверждающих ассоциацию генетических полиморфизмов и сердечно-сосудистой смертности, посвящено полиморфизму гена GPIIa рецепторов P1A1/A2. Полиморфизмы генов, кодирующих GPIIb/IIIa рецепторы, представляют наибольший интерес в исследовании аспирина-резистентности. Наиболее исследованы одиночные нуклеотидные полиморфизмы P1A1/A2 [38].

У пациентов с гиперактивностью тромбоцитов на фоне приема АСК чаще встречается гомозиготный вариант P1A1/A1. Генотип P1A1/A2, по данным исследования F. Abderrazek et al. (2010), является независимым фактором наличия гиперактивности тромбоцитов [39].

В исследовании Yi. Xingyang et al. (2017) было выявлено, что арахидоновая кислота и АДФ индуцировали значительно большую агрегацию тромбоцитов у пациентов с интерактивными генотипами высокого риска (включая rs20417, rs1371097, rs2317676) гена GPIIb/IIIa, чем у пациентов без этих генотипов. Авторы предполагают, что взаимодействие rs20417, rs1371097 и rs2317676 потенциально может вызвать высокую агрегацию тромбоцитов у этих людей, увеличивая тем самым риск аспирина-резистентности и ранних неврологических осложнений [40].

По данным T. Goodman et al. (2008), анализ четырех других полиморфизмов, а именно GP1a (C807T), COX-1 (A842G / C50T), P2Y12 (H1 / H2) и P2Y1 (A1622G), не выявил видимой связи с устойчивостью к аспирину [41].

Немаловажную роль играет и метод выявления аспирина-резистентности. В исследовании T. Goodman et al. (2007) упоминается о наличии зависимости выявления резистентности к аспирину от метода исследования влияния полиморфизма P1A1/A2. Так, при использовании метода PFA-100 (картриджный анализатор агрегации тромбоцитов) не было выявлено значимой связи между носительством P1A2 аллеля и резистентностью к аспирину. Напротив, резистентные к терапии аспирином субъекты среди носителей P1A2 аллеля чаще встречались при световой агрегометрии [42].

Несколько другие результаты были получены в исследовании C. N. Floyd et al. (2014). Так, авторами было установлено, что носительство полиморфизма P1A2 гена GPIIa ассоциировано с увеличением риска ишемического инсульта у взрослых, и этот риск выше у гомозиготных носителей, а также при кардиоэмболическом варианте ишемического инсульта

и при заболеваниях крупных сосудов. Этот риск, вероятно, будет модулироваться повышенной активностью тромбоцитов, что в сочетании с взаимодействием с сосудистой стенкой приводит к увеличению образования тромба. Величина повышенного риска у носителей PLA2 сходна с таковой, наблюдаемой при инфаркте миокарда, и предполагает, что генотипирование PLA1/A2 может быть полезным дополнением к стратификации риска для пациентов с риском инсульта. Тем не менее, в исследовании авторов не было обнаружено устойчивой связи между полиморфизмом PLA1/A2 и устойчивостью к антиагрегантным препаратам, как в целом, так и для отдельных препаратов [43].

Следует добавить, что в исследовании T. Goodman et al. (2008) была обнаружена определенная связь между носительством молекулярного варианта PLA1/A2 и устойчивостью к аспирину у здоровых людей, причем эффект уменьшался при наличии сердечно-сосудистых заболеваний [41].

Однако, в настоящее время число опубликованных исследований недостаточно для определения зависимости распространенности аспириин-резистентности от пола, этнической принадлежности, возраста. Эти факторы должны быть приняты во внимание в будущих исследованиях, чтобы однозначно ответить на вопрос, может ли генетическая этиология частично объяснить феномен резистентности к аспирину [39].

По данным исследования L. L. Peng et al. (2016), значительная часть китайских пациентов, перенесших ишемический инсульт, была нечувствительна к терапии аспирином, что может быть связано с носительством полиморфизмов *MDR1 C3435T*, *TBXA2R (rs1131882)* и *PLA2G7 (rs1051931-rs7756935)* [44].

По данным Д. А. Сычева с соавт. (2007), большую роль в развитии аспириин-резистентности играет полиморфизм гена, кодирующего молекулу-мишень для ацетилсалициловой кислоты – фермент ЦОГ-1. Кроме того, авторы упоминают о целесообразности изучения гена, кодирующего фермент ЦОГ-2, так как именно он отвечает за альтернативный путь синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>, что может приводить к тромботическим осложнениям и неэффективности антиагрегантной терапии. Клинические фармакологи подчеркивают малоизученность данного гена [45]. Что касается гена ЦОГ-1, то более подробно он был изучен в исследовании М. К. Halushka et al. (2002), где было установлено 9 его аллельных вариантов, различное сочетание которых в генотипе может приводить к разной степени подавления активности фермента ацетилсалициловой кислотой [46].

В исследовании С. N. Floyd et al. (2014) было установлено, что резистентность к аспирину присуща здоровым лицам и связана с увеличением экспрессии тромбоцитов гликопротеина IIIa в ответ на терапию

аспирином. Схожие результаты были получены у пациентов с установленными заболеваниями коронарных артерий [43]. Все это способствует не только новому взгляду на молекулярную основу резистентности к АСК, но и в принципе к новому диагностическому тесту на устойчивость к лечению АСК.

Это может найти особое применение в определенных группах пациентов, к примеру, с сахарным диабетом, у которых резистентность к аспирину встречается чаще всего [47]. Одной из возможных причин развития аспириин-резистентности на фоне хронической гипергликемии является интенсификация гликирования тромбоцитарных белков и факторов свертывания, которые могут вмешиваться в процессы ацетилирования и, таким образом, приводить к неадекватному антиагрегационному эффекту аспирина [48].

Несмотря на прием стандартной дозы АСК, устойчивость к данному препарату встречается у 5-65 % пациентов с ишемическим инсультом. Однако функция тромбоцитов неадекватно подавляется, что приводит к возникновению тромботических осложнений. Многочисленные исследования показывают, что рецептор тромбоксана A<sub>2</sub> (рецептор TXA<sub>2</sub>, кодируемый *TBXA2R*), липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub> (*Lp-PLA2*, кодируемая *PLA2G7*) и рецептор-1 эндотелиальной агрегации тромбоцитов (*PEAR1*, кодируемый *PEAR1*) имеют решающее значение в регуляции активации тромбоцитов, а Р-гликопротеин (P-gp, кодируемый *MDR1*) влияет на всасывание аспирина в кишечнике. Отмечена и тесная связь снижения чувствительности к АСК с нарушениями липидного обмена: у пациентов с аспириин-резистентностью чаще наблюдались более высокие уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности [49].

Исследования, проведенные на кафедре факультетской терапии «Витебского государственного медицинского университета» (2010), выявили четкую взаимосвязь между резистентностью к АСК и клиническими исходами у больных артериальной гипертензией (АГ) в течение 1,4±0,8 года. Так, у больных АГ с резистентностью к АСК возрастает вероятность развития инсульта или инфаркта миокарда [50].

Существуют различные мнения насчет резистентности к аспирину в зависимости от гендерной принадлежности. Использование АСК у мужчин в первую очередь предназначено для профилактики ишемической болезни сердца, в то время как у женщин основной целью является профилактика инсульта [51]. Остается неизвестной причина различий в эффекте терапии аспирином по полу, но данные свидетельствуют о том, что причиной этих различий может быть некоторая биологическая основа. К примеру, базовая реактивность тромбоцитов у женщин

выше, чем у мужчин, и более высокая остаточная реактивность после лечения АСК выявляется также у женщин [52].

В целом, необходимо отметить, что проблема резистентности к антиагрегантным препаратам является фундаментальной по своей значимости, поскольку создает предпосылки для индивидуализации превентивной терапии и формирования более эффективных методик предотвращения церебральных сосудистых катастроф. Необходимым условием является мониторинг показателей чувствительности к АСК и эффективности ответа на антиагрегантную терапию [53].

Таким образом, эффективность и безопасность терапии антитромбоцитарными препаратами во многом определяется индивидуальными особенностями пациента. Причины развития аспирин-резистентности сложны. В ее основе лежат различные механизмы, включая клеточные, биохимические и генетические. Особый интерес вызывают генетические факторы развития устойчивости к антиагрегантной терапии. Несмотря на наличие нескольких вероятных генов-кандидатов, ответственных за развитие осложнений при назначении препаратов АСК, большинство исследователей все же склоняются к одним и тем же генам. Изучение данных генов должно быть продолжено, в том числе комплексно с учетом других факторов риска. К последним следует отнести этническую принадлежность пациентов, а также гендерные различия. При назначении антиагрегантной терапии необходим персонализированный подход с учетом клинической ситуации, особенностей пациента, включая этническую принадлежность, и вариантов носительства генов, ассоциированных с чувствительностью к препарату.

#### Литература / References

1. Mortality GBD, Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; (385):117-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; (45):2160-236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
3. Fuster V, Sweeney JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*. 2011; 123(7):768-78. DOI: 1161/CIRCULATIONAHA.110.963843

4. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;(31):1240-9. DOI: 10.1161/01.STR.31.6.1240
5. Yi X, Lin J, Wang C, Zhang B, Chi W. A comparative study of dual versus monoantiplatelet therapy in patients with acute large-artery atherosclerosis stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;(23):1975-81. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.022
6. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal*. 2002;(324):71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71
7. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999;(66):255. DOI: 10.1136/jnnp.66.2.255
8. Kim JT, Heo SH, Lee JS, Choi MJ, Choi KH, Nam TS, Lee SH, Park MS, Kim BC, Kim MK, Cho KH. Aspirin Resistance in the Acute Stages of Acute Ischemic Stroke Is Associated with the Development of New Ischemic Lesions. *Public Library of Science (PLoS) One*. 2015; 10(4). DOI: 10.1371/journal.pone.0120743
9. Benchenane K, Lopez-Atalaya JP, Fernandez-Monreal M, Touzani O, Vivien D. Equivocal roles of tissue-type plasminogen activator in stroke-induced injury. *Trends in Neurosciences*. 2004;(27):155-60. DOI: 10.1016/j.tins.2003.12.011
10. Campbell CL, Steinhubl SR. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;(3):665-669. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01119.x
11. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;(46):986-993. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.070
12. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Annals of Internal Medicine*. 2005;(142):370-380. DOI: 10.7326/0003-4819-142-5-200503010-00012
13. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*. 2001; (88):230-5. DOI: 10.1016/s0002-9149(01)01631-9
14. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; (41):961-5. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)03014-0

15. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;(105):1650-5. DOI: 10.1161/01.cir.0000013777.21160.07
16. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *Journal of Neurology*. 2003;(250):63-6. DOI: 10.1007/s00415-003-0954-y
17. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; (43):1122-6. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.034
18. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2004; (126): 234-64. DOI: 10.1378/chest.126.3\_suppl.234S
19. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; (43):979-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.08.062
20. Суслина А, Танащян ММ. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях: пособие для врачей. М.: НИИ неврологии РАМН, Научный центр по изучению инсульта Минздрава России; 2003. 40 с. [Suslina, ZA., Tanashjan MM. Antiplatelet therapy for ischemic cerebrovascular diseases: a manual for doctors. Moscow : NII nevrologii RAMN, Nauchnyj centr po izucheniju insul'ta Minzdrava Rossii; 2003. 40 p. (In Russian)]
21. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood*. 2007; 109(6): 2285-2292. DOI: 10.1182/blood-2006-01-010645
22. Jeon SB, Song HS, Kim BJ, Kim HJ, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Biochemical aspirin resistance and recurrent lesions in patients with acute ischemic stroke. *European Neurology*. 2010; (64):51-7. DOI: 10.1159/000315147
23. Bugnicourt JM, Roussel B, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O. Aspirin non-responder status and early neurological deterioration: a prospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2011;(113):196-201. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.11.004
24. Grottemeyer K-H, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thrombosis Research*. 1993;(71):397-403. DOI: 10.1016/0049-3848(93)90164-j
25. Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttrop MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2010;(303):754-62. DOI: 10.1001/jama.2010.181
26. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Bali L, Poyet R, Faille D, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Aspirin noncompliance is the major cause of «aspirin resistance» in patients undergoing coronary stenting. *American Heart Journal*. 2009;(157):889-93. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.02.013
27. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, Busse O, Diener HC; German Stroke Data Bank. Adherence to secondary stroke prevention strategies—results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovascular Diseases*. 2003;(15):282-8. DOI: 10.1159/000069490
28. Basili S, Pacini G, Guagnano MT. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;(48):2531-2538. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.040
29. Patrono C, Rocca B. Type 2 diabetes, obesity, and aspirin responsiveness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;(69):613-615. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.049
30. Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;66(5):1576-1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065
31. Айнетдинова ДХ, Удовиченко АЕ, Сулимов ВА. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2007;(3): 52-59. [Ajnetdinova DH, Udovichenko AE, Sulimov VA. Antiplatelet resistance in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007;(3): 52-59. (In Russian)]
32. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2005;(95):973-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.038
33. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, Vered Z, Krakover R, Kaluski E, Kornberg A. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *American Heart Journal*. 2004;(147):293-300. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.07.011
34. Frelinger AL, III, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, Barnard MR, Michelson AD. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation*. 2006;(113):2888-96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596627
35. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Uhry S, Alessi MC, Bonnet JL. Post-PCI fatal bleeding in aspirin and clopidogrel hyper responder: shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment? *International Journal of Cardiology*. 2010;138(2):212-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.06.044
36. May AE, Geisler T, Gawaz M. Individualized antithrombotic therapy in high risk patients after coronary

stenting. A double-edged sword between thrombosis and bleeding. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008;99(3):487-93. DOI: 10.1160/TH07-11-0680

37. Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2009;14(3):157-69. DOI: 10.1177/1074248409339309.

38. Гринштейн ЮИ, Косинова АА, Гринштейн ИЮ. Гены-кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно-сосудистых катастроф. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;12(1):67-72. [Grinshtein YI, Kosinova AA, Grinshtein IY. Candidate genes for resistance to acetylsalicylic acid and their relationship with the risk of developing cardiovascular catastrophes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):67-72 (In Russian)]

39. Abderrazek F, Chakroun T, Addad F, Dridi Z, Gerotziapas G, Gamra H, Hassine M, Elalami I. The GPIIa PLA polymorphism and the platelet hyperactivity in Tunisian patients with stable coronary artery disease treated with aspirin. *Thrombosis Research*. 2010;125(6): 265-8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.011

40. Yi X, Wang C, Zhou Q, Lin J. Interaction among COX-2, P2Y1 and GPIIa gene variants is associated with aspirin resistance and early neurological deterioration in Chinese stroke patients. *BMC Neurology*. 2017;(17):4. DOI: 10.1186/s12883-016-0788-8

41. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;66(2): 222-232. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x

42. Goodman T, Sharma P, Ferro A. The genetics of aspirin resistance. *The International Journal of Clinical Practice*. 2007; (61): 826-34. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2007.01344.x

43. Floyd CN, Ellis BH, Ferro A. The PLA1/A2 Polymorphism of Glycoprotein IIIa as a Risk Factor for Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Public Library of Science (PLoS) One*. 2014; 9(7): e100239. DOI: 10.1371/journal.pone.0100239

44. Peng LL, Zhao YQ, Zhou ZY, Jin J, Zhao M, Chen XM, Chen LY, Cai YF, Li JL, Huang M. Associations of *MDR1*, *TBXA2R*, *PLA2G7*, and *PEAR1* genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016;37(11):1442-1448. DOI: 10.1038/aps.2016.90

45. Сычев ДА, Зятенков АВ, Кукес ВГ. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога. *Российский кардиологический журнал*. 2007;4(66):92-100. [Sychev DA, Zjatenkov AV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics of antiplatelet agents: a view of a clinical pharmacologist. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;4(66):92-100 (In Russian)]

46. Halushka MK, Halushka PV. Why Are Some Individuals Resistant to the Cardioprotective Effects of Aspirin? Could It Be Thromboxane A2. *Circulation*. 2002;(101):2823-2828. DOI: 10.1161/01.cir.0000015422.86569.52

47. Simpson SH, Abdelmoneim AS, Omran D, Featherstone TR. Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin. *American Journal of Medicine*. 2014; 127(1):95.e1-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.09.019

48. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2007; (14): 124-131. DOI: 10.1097/MED.0b013e-32807f2ad9

49. Karepov V, Tolpina G, Kuliczowski W, Serebruanu V. Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2008;26(3):272-276. DOI: 10.1159/000147455

50. Козловский ВИ, Сероухова ОП. Аспиринорезистентность, современное состояние вопроса. *Вестник Фармации*. 2010;2(48): 80-86. [Kozlovskij VI, Serouhova OP. Aspirin resistance, the current state of the issue. *Bulletin of Pharmacy*. 2010;2(48): 80-86 (In Russian)]

51. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2009;(150):396-404. DOI: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008

52. Quayym R, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Becker LC, Faraday N, Vaidya D. Platelet inhibition by aspirin 81 and 325 mg/day in men versus women without clinically apparent cardiovascular disease. *American Journal of Cardiology*. 2008;(101):1359-1363. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.12.038

53. Танащян ММ, Домашенко МА, Раскуражев АА. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки. *Анналы Клинической и Экспериментальной Неврологии*. 2016;1(10):41-46. [Tanashjan MM, Domashenko MA, Raskurazhev AA. Aspirin resistance: clinical and molecular genetic assessment methods. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;1(10):41-46 (In Russian)]

### Сведения об авторах

Эверстова Татьяна Егоровна, аспирант, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; тел.: +7(914)2276819; e-mail: selectir\_66@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6238-6357>

Николаева Татьяна Яковлевна, д.м.н., профессор, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова; адрес: Российская Федерация, 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; тел.: +7(914)2661114; e-mail: tyanic@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4201-8570>

### Author information

Tatyana E. Everstova, graduate student, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov; Address: 58, Belinsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677000; Phone: +7(914)2276819; e-mail: selectir\_66@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6238-6357>

Tatyana Ya. Nikolaeva, Dr.Med.Sci., Professor, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov; Address: 58, Belinsky Str., Yakutsk, Russian Federation 677000; Phone: +7(914)2661114; e-mail: tyanic@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4201-8570>

Дата поступления: 22.01.2020 г.

Дата рецензирования: 16.04.2020 г.

Принята к печати: 13.05.2020 г.

Received 22 January 2020

Revision Received 16 April 2020

Accepted 13 May 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.