

УДК 616-005.6

<https://doi.org/10.52420/umj.24.3.139><https://elibrary.ru/ONCAOU>

Клиническая и генетическая характеристика резистентности антитромбоцитарной терапии после ишемического инсульта (литературный обзор)

Татьяна Юрьевна Батенькова^{1✉}, Лариса Ивановна Волкова^{1,2},
Елена Владимировна Кудрявцева^{3,4}

¹ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия

⁴ Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия

✉ tyubatenkova@yandex.ru

Аннотация

Ежегодно среди всех ишемических инсультов 20 % являются повторными, характеризуются тяжелым течением и высокими показателями летальности и инвалидизации. На предотвращение повторной мозговой катастрофы направлены меры вторичной профилактики, что приводит к уменьшению риска развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 20–30 %. Одним из направлений терапии является назначение антитромбоцитарных препаратов. В настоящее время в России широко используются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел. Эффективное ингибирование тромбоцитов путем назначения этих антиагрегантов является одной из приоритетных задач в лечении атеротромботического ишемического инсульта. При этом у ряда пациентов развивается резистентность к антиагрегантам, что связано со множеством факторов, например, взаимодействием лекарств, наличием сопутствующих заболеваний и генетической предрасположенностью. Для контроля за формированием лабораторной резистентности разработано несколько методов оценки функции тромбоцитов. Например, оптическая агрегатометрия по Борну, тромбоэластограмма, проточная цитометрия. В настоящее время нет «золотого стандарта» для определения высокой остаточной активности тромбоцитов, поскольку у каждого метода есть преимущества и недостатки. В работе рассмотрены методы выявления лабораторной резистентности и факторы, влияющие на ее развитие, в зависимости от назначенного антитромбоцитарного препарата.

Ключевые слова: повторный ишемический инсульт, антитромбоцитарная терапия, лабораторная резистентность, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Батенькова Т. Ю., Волкова Л. И., Кудрявцева Е. В. Клиническая и генетическая характеристика резистентности антитромбоцитарной терапии после ишемического инсульта (литературный обзор) // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 3. С. 139–156. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.139>. EDN: <https://elibrary.ru/ONCAOU>.

Clinical and Genetic Characteristics of Antiplatelet Therapy Resistance After Ischemic Stroke (Literature Review)

Tatiana Yu. Batenkova^{1✉}, Larisa I. Volkova^{1,2}, Elena V. Kudryavtseva^{3,4}

¹ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Clinical and Diagnostic Center "Health Care of Mother and Child", Ekaterinburg, Russia

⁴ Ural Institute of Public Health Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia

✉ tyubatenkova@yandex.ru

Abstract

Every year, 20 % of all ischemic strokes are recurrent, characterized by severe course and high mortality and disability rates. Secondary prevention measures are aimed at preventing repeated brain catastrophes, which leads to a 20–30 % reduction in the risk of recurrent stroke. One of the directions of therapy is the appointment of antiplatelet drugs. Currently, acetylsalicylic acid and clopidogrel are widely used in the Russia. Effective platelet inhibition by prescribing these antiplatelet agents is one of the priorities in the treatment of atherothrombotic ischemic stroke. At the same time, a number of patients develop resistance to antiplatelet agents, which is associated with a variety of factors, such as drug interactions, concomitant diseases, and genetic predisposition. In order to control the formation of laboratory resistance, several methods for assessing platelet function have been developed. For example, optical Born aggregatometry, thromboelastogram, flow cytometry. Currently, there is no "golden method" for determining the high residual activity of platelets, since none of them has achieved a significant advantage. This article discusses methods for detecting laboratory resistance and factors influencing its development, depending on the prescribed antiplatelet drug.

Keywords: recurrent ischemic stroke, antiplatelet treatment, laboratory resistance

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Batenkova TYu, Volkova LI, Kudryavtseva EV. Clinical and genetic characteristics of antiplatelet therapy resistance after ischemic stroke (literature review). *Ural Medical Journal*. 2025;24(3):139–156. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.3.139>. EDN: <https://elibrary.ru/OHCAOU>.

© Батенькова Т. Ю., Волкова Л. И., Кудрявцева Е. В., 2025

© Batenkova T. Yu., Volkova L. I., Kudryavtseva E. V., 2025

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат

АСК — ацетилсалициловая кислота

ИИ — ишемический инсульт

ИПП — ингибиторы протонной помпы

КЛ — клопидогрел

микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

НПВС — нестероидные противовоспалительные средства

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА — трициклические антидепрессанты

ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1

ABCB1 — член 1 подсемейства В аденозинтрифосфат-связывающей кассеты (англ. adenosine triphosphate-binding cassette sub-family B member 1)

ADRA2 — α_2 -адренорецептор 2 (англ. α_2 -adrenoreceptor 2)

АСПЕКТ — индуцированный «Аспирином» эффект на тромбоциты (англ. Aspirin-induced platelet effect)

СYP — цитохром P450 (англ. cytochrome P450)

GPs — гликопротеины (англ. glycoproteins)

PAI-1 — ингибитор 1 активатора плазминогенеза (англ. plasminogen activator inhibitor-1)

PLA2G7 — фосфолипаза A2 группы VII (англ. phospholipase A2 group VII)

TXA₂ — тромбоксан A₂ (англ. thromboxane A₂)

TXBA2R — рецептор тромбоксана A₂ (англ. thromboxane A2 receptor)

UGT1A6*2 — уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза 2 (англ. uridine diphosphate glucuronyltransferase 2)

Введение

Инсульт является одной из основных причин инвалидизации и занимает второе место среди причин смерти после ишемической болезни сердца. В течение последних 5 лет в России регистрируется от 430 до 470 тыс. случаев инсульта в год. Риск повторных инсультов составляет около 25–30 %, а в течение первых 3 месяцев частота повторного острого нарушения мозгового кровообращения может достигать 5–10 %. Выполнение мер вторичной профилактики уменьшает риск развития последнего на 20–30 %, что свидетельствует о необходимости персонифицированного подхода к назначению, контролю и коррекции терапии, поиску причин ее неэффективности¹ [1, 2].

Атеросклероз — сложное мультифокальное заболевание артерий среднего и крупного калибра, возникающее в результате взаимодействия различных генетических и модифицируемых факторов риска, в т. ч. обусловленного сложным взаимодействием липидной дисрегуляции, воспалением и сосудистой патологией [3–5]. В настоящее время в 25 % случаев именно атеросклероз крупных артерий является причиной ишемического инсульта (ИИ)².

Медикаментозное лечение атеросклеротических заболеваний часто требует подавления активности тромбоцитов, для чего пациентам назначают антитромбоцитарную терапию, которая играет жизненно важную роль в предотвращении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 7]. Эффективное ингибирование тромбоцитов является основной целью антитромбоцитарной терапии, рекомендованной в качестве стандартного лечения при вторичной профилактике атеротромботического ИИ [8].

В настоящее время существует 5 классов антитромбоцитарных препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1); индукторы аденозиндифосфата (АДФ); ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (англ. glycoprotein IIb/IIIa, GPIIb/IIIa); ингибиторы фосфодиэстеразы; рецептор, активируемый протеазой. На рис. 1 представлена классификация антитромбоцитарных препаратов [9].

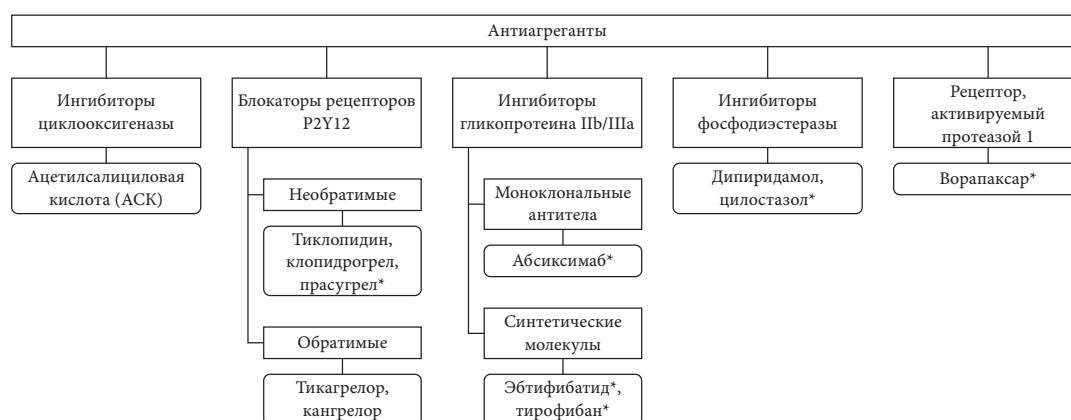


Рис. 1. Классификация антитромбоцитарных препаратов (по [9]):

* препараты, не зарегистрированные на территории России для лечения ИИ

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3LrU2F> (дата обращения: 30.01.2025).

² Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака ...

В настоящее время для профилактики ИИ и транзиторной ишемической атаки используются ацетилсалициловая кислота (АСК) с или без дипиридамола, клопидогрел (КЛ) и тикагрелор¹.

Продemonстрировано, что АСК не только имеет меньшую вероятность развития лекарственной устойчивости, чем КЛ, но и подавляет воспалительную реакцию стенки сосуда, предотвращает ремоделирование артериальных сосудов и стабилизирует атеросклеротические бляшки. Следовательно, в рекомендациях по вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний последовательно указывается, что сначала следует назначать АСК, а затем КЛ только в качестве подкрепления, если первый антиагрегант не переносится [10].

Помимо АСК и КЛ для использования во вторичной профилактике ИИ изучены также цилостазол, тиклопидин и другие антитромбоцитарные препараты. Однако из-за отсутствия доказательности их эффективности ряд препаратов не получил широкого распространения в комплексе профилактических мер ИИ [11, 12].

В литературном обзоре будут изучены два основных антиагреганта, использующихся для профилактики атеротромботического ИИ, а также факторы риска формирования резистентности к ним и методы лабораторной диагностики высокой остаточной реактивности к тромбоцитам.

Цель работы — на основании данных научной литературы представить анализ основных экзогенных и эндогенных факторов риска резистентности основных антиагрегантов, определяемой на основании лабораторных методов.

Материалы и методы

Проведен обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, eLibrary.ru, RusMed, Cochrane Library, Trip. Использовались ключевые слова: «антиагреганты», «лабораторная резистентность», «ишемический инсульт». В обзор включено 69 рецензируемых источников за 1994–2025 гг.

Результаты

В настоящее время АСК является основным, широко изученным антиагрегантным средством, используемым для вторичной профилактики атеротромботического ИИ как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии с другими антиагрегантами. АСК первоначально использовалась как противовоспалительное средство, а с 1956 г. начала применяться как метод вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12].

АСК — является неселективным и необратимым ингибитором ЦОГ-1 и предотвращает выработку тромбоксана A_2 (англ. thromboxane A_2 , TXA_2) в тромбоцитах путем ацетилирования остатка серина 529 изоформы ЦОГ-1. TXA_2 является метаболитом арахидоновой кислоты. После синтеза и высвобождения тромбоцитами в ответ на стимулы TXA_2 связывается со своим рецептором, сопряженным с G-белком, что приводит к активации фосфолипазы C и, следовательно, агрегации тромбоцитов. Однако TXA_2 является лишь одним из нескольких эндогенных агонистов, которые приводят к активации тромбоцитов и вазоконстрикции, что имеет отношение к развитию клинически важных сердечно-сосудистых событий [8, 12–14].

После перорального приема АСК проникает через слизистую оболочку желудка, где подвергается пресистемному гидролизу до салициловой кислоты плазменными и эндоте-

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака ...

лиальными эстеразами. Период полувыведения АСК составляет около 15–20 мин. Доказано, что ежедневный прием этого антиагреганта в дозе 75–150 мг в сутки позволяет достичь адекватного ингибирования ЦОГ-1 у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чувствительными к такому препарату [13, 15].

Антиагрегантный эффект АСК сохраняется в течение нескольких дней после однократного приема за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1. Только вновь синтезированные тромбоциты, которые обновляются примерно на каждый 10-й день, могут восстановить способность генерировать TXA_2 после однократного приема АСК. Несмотря на фармакодинамику, АСК признан слабым антиагрегантом, поскольку он вызывает лишь частичное ингибирование тромбоцитов, а другие, TXA_2 -независимые, активаторы агрегации тромбоцитов (например, тромбин, аденозиндифосфат и коллаген) могут обходить зависимые от «Аспирина» активаторы агрегации тромбоцитов и приводить к тромбообразованию [16].

АСК обычно хорошо переносится, но может вызвать ряд побочных эффектов, например со стороны желудочно-кишечного тракта: кровотечения, язвы двенадцатиперстной кишки и желудка, диспепсию. Составы с энтеросолюбильным покрытием или буфером уменьшают эти эффекты. Со стороны иммунной системы могут быть аллергические реакции, включая бронхоспазм, ангионевротический отек или анафилаксию [15].

КЛ является пролекарством, который метаболизируется в активную форму печеночной системой цитохрома P450 (*англ.* cytochrome P450, CYP). Такая фармакокинетика КЛ отличается от других антиагрегантных средств, т. к. активна с самого начала и не нуждается в трансформации [17].

Активная форма КЛ действует через ингибирование АДФ, который связывает два белковых рецептора на тромбоцитах (P2Y₁ и P2Y₁₂) и приводит к их агрегации. Необходимо отметить, что фармакокинетика этого антиагреганта не влияет на метаболические пути арахидоновой кислоты [8, 12, 17].

Из пищеварительного тракта КЛ абсорбируется в порталный кровоток за счет эпителиальных клеток кишечника, в котором ключевую роль играет Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*¹. Из пероральной дозы только примерно 15% КЛ активируются ферментами печеночного CYP, а именно CYP1A2, CYP2B6 и CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5. Из всех представленных ферментов метаболизм в печени в основном контролируется двумя генами цитохрома: *CYP2C19* и *CYP3A4*. Они ответственны примерно за 50,0% и 39,8% соответственно активных метаболитов КЛ. Генетические вариации и метаболические нарушения на каждом этапе этого сложного процесса могут влиять на развитие резистентности при приеме КЛ [17, 18].

Основными побочными эффектами этого антиагреганта являются желудочные и кишечные кровотечения, кожные высыпания, повышение печеночных ферментов, а также развитие тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Однако побочные эффекты при приеме КЛ встречаются редко [17].

В настоящее время выделяют два вида резистентности к антиагрегантным препаратам: лабораторную и клиническую.

Клиническая антитромбоцитарная резистентность определяется как неспособность предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события, в т. ч. повторный ИИ, несмотря на прием адекватных дозировок антитромбоцитарных препаратов, что требует длительного периода наблюдения.

¹ *ABCB1* — член 1 подсемейства В аденозинтрифосфат-связывающей кассеты (*англ.* adenosine triphosphate-binding cassette sub-family B member 1).

Лабораторная резистентность — это неспособность снизить один из метаболитов (ТХА₂ для АСК и АДФ для КЛ) в тромбоцитах после ингибирования ЦОГ-1 и рецептора P2Y₁₂ соответственно. Важно подчеркнуть, что клиническая резистентность не подразумевает лабораторную, поскольку АСК и КЛ не подавляют все пути активации тромбоцитов [8, 19]. По данным литературы, распространенность лабораторной резистентности к АСК и КЛ у пациентов с ИИ колеблется от 3 % до 65 % и от 17 % до 44 % соответственно [19–22].

В ходе всестороннего систематического обзора наблюдательных исследований выявлено, что распространенность высокой остаточной реактивности на фоне приема антиагрегантов у пациентов с симптоматическим стенозом сонной артерии варьируется от 3,0 % до 65,0 % при приеме АСК, от 0 % до 83,0 % при КЛ, от 1,8 % до 35,0 % при комбинированной терапии (АСК и КЛ) [23–25].

Наличие лабораторной резистентности к АСК и (или) КЛ увеличивает сравнительный риск повторных сердечно-сосудистых событий до 4 раз в течение 18 мес. наблюдения по сравнению с группой лиц, не проявляющих признаков резистентности к антиагрегантам [26]. Вышеописанные данные могут рассматриваться как важные факторы прогноза развития клинической резистентности.

Существуют разные факторы, которые влияют на развитие резистентности к антиагрегантным препаратам; условно их можно разделить [19, 27]:

- 1) на внешние (экзогенные): курение; низкая приверженность к терапии; недостаточная дозировка антиагреганта; сопутствующая терапия (ингибиторы протонной помпы (ИПП), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), блокаторы кальциевых каналов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклические антидепрессанты (ТЦА));
- 2) внутренние (эндогенные): генетическая предрасположенность; пол; раса; возраст; сахарный диабет; гиперхолестеринемия; гипертоническая болезнь; хроническая болезнь почек.

Известно, что фармакокинетика и фармакодинамика антиагрегантных препаратов зависит от пола. С биологической точки зрения это можно объяснить различиями в структуре кровеносных сосудов у мужчин и женщин, а также гормональными эффектами (преимущественно влияние эстрогенов) на тромбоциты, что, в свою очередь, влияет на активацию и реактивную способность этих кроветворных клеток. По сравнению с мужчинами у женщин выше количество тромбоцитов и повышенная реактивность тромбоцитов на исходном уровне и на фоне лечения АСК и КЛ [19, 28]. В исследованиях показано, что, несмотря на более высокую концентрацию салицилата и ингибирование ЦОГ-1, эффект АСК на тромбоциты со временем снижается у женщин, но остается стабильным у мужчин [29].

В исследовании, в котором изучалось влияние расы и этнической принадлежности на реактивность тромбоцитов, выявлено, что у пациентов кавказского происхождения наблюдалась умеренная реакция на агрегацию, вызванную адреналином и АДФ, в то время как у афроамериканцев реактивность тромбоцитов была более выраженной [19].

Одной из наиболее распространенных причин снижения биодоступности антиагрегантов является несоблюдение пациентом предписанных врачом назначений. В одном крупном обзоре (более 140 тыс. участников) сообщается, что 50 % пациентов, которым были назначены антиагреганты, прекратили прием или не принимали лечение регулярно в течение 1 года. Низкая приверженность к терапии может влиять на развитие повторных сердечно-сосудистых событий [19, 30].

Гипертоническая болезнь при приеме антиагрегантов может способствовать развитию лабораторной резистентности. Причинами могут быть эндотелиальная дисфункция и повышение тонуса артериальной стенки. Выявлено, что такие препараты, как нифедипин, верапамил и дилтиазем, обладают ингибирующим действием на тромбоциты. Таким образом, совместный прием блокаторов натриевых каналов с антиагрегантами может привести к развитию высокой остаточной реактивности тромбоцитов [30].

Сахарный диабет связан с повышенным риском развития лекарственной резистентности на фоне приема АСК и КЛ. Продолжительность и тяжесть этого метаболического заболевания могут оказывать большее влияние на развитие резистентности к КЛ, чем АСК. Общий механизм действия осуществляется через хроническое воспаление сосудистой стенки, эндотелиальную дисфункцию и повреждение самих тромбоцитов, что приводит к их высокой остаточной реактивности. Другие потенциальные механизмы отсутствия или снижения ответа на фоне приема антиагрегантов у пациентов с сахарным диабетом могут включать в себя повышенные уровни циркулирующего АДФ, экспрессию рецепторов P2Y₁₂ или повышенную регуляцию других путей активации тромбоцитов [8, 31]. В исследовании ASPECT¹ продемонстрировано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа чаще встречается резистентность к «Аспирину», которая, однако, может быть преодолена путем повышения суточной дозы АСК до 150–300 мг [32].

При изучении взаимосвязи между приемом антитромбоцитарных препаратов и курения результаты оказались противоречивыми. Курение на фоне приема АСК повышает реактивность тромбоцитов и снижает ингибирование биосинтеза ТХА₂, что способствует снижению биологической активности АСК. Дополнительным механизмом может быть повышенное содержание фактора 4 тромбоцитов, высвобождаемого из α-гранул тромбоцитов во время активации, что приводит к их более высокой агрегации у курильщиков [8]. В отличие от АСК у курильщиков на фоне приема КЛ возникает так называемый парадокс курильщика. Попадание никотина в кровь приводит к системным изменениям. Спустя 10–20 мин. после выкуренной сигареты в крови происходит повышение катехоламинов, в частности эпинефрина, в связи с чем повышаются артериальное давление и частота сердечных сокращений. Происходит увеличение чувствительности тромбоцитов к тромбину, что приводит к более выраженной агрегации тромбоцитов у курильщиков, несмотря на прием КЛ. Показано, что никотин, напрямую или через высвобождение эндогенного адреналина, усиливает агрегацию тромбоцитов [33]. Таким образом, курение является важным фактором, влияющим на развитие лабораторной резистентности. Также курение — сильный индуктор изоферментов CYP, которые принимают активное участие в биотрансформации КЛ [22].

Гиперлипидемия и ожирение могут приводить к развитию лабораторной резистентности при приеме антитромбоцитарных препаратов. Например, увеличение содержания холестерина в липидной мембране тромбоцитов связано с их повышенной чувствительностью к агонистам и усиленным метаболизмом арахидоновой кислоты. При дислипидемии взаимодействие иммуномодулирующей диады CD40/CD40L усиливает протромботические свойства тромбоцитов и снижает эффективность АСК. Воздействуя через сигнальные рецепторы G-белков, в т. ч. рецептор P2Y₁₂, повышенное содержание холестерина изменяет метаболизм КЛ, что приводит к развитию более высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне этого антиагреганта [34].

¹ ASPECT — индуцированный «Аспирином» эффект на тромбоциты (*англ.* Aspirin-induced platelet effect).

Ожирение снижает эффективность АСК из-за повышения уровня лептина и вторичной гиперкоагуляции. Повышенное перекисное окисление липидов приводит к активации тромбоцитов в обход классического механизма, связанного с ацетилированием ЦОГ-1. М. Панкер и др. (*фр.* М. Pankert et al.) показали, что у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом наблюдалась повышенная остаточная реактивность тромбоцитов на фоне приема КЛ [35, 36].

Хроническую почечную недостаточность связывают с повышенным риском развития лабораторной резистентности на фоне приема АСК. Выявлена не только связь между более высокой частотой реактивности тромбоцитов на АСК, но и корреляция между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне этого антиагреганта и тяжестью хронической болезни почек на основании уровня фильтрации. Это может быть связано с измененным метаболизмом простагландинов, повышенной концентрацией фактора фон Виллебранда или повышенной экспрессией гликопротеинового комплекса GPIIb/IIIa при почечной недостаточности. Как и в случае с АСК, у пациентов с хронической болезнью почек снижается реакция на КЛ. Причиной могут быть снижение экспрессии ферментов, метаболизирующих КЛ в печени, нарушение всасывания и транспортировки препарата или аномальное высвобождение АДФ из гранул тромбоцитов [8].

Другим важным фактором, который влияет на ингибирование тромбоцитов при приеме АСК, является взаимодействие с другими препаратами. Исследования показали, что сопутствующее лечение НПВС (например, ибупрофеном, напроксеном или индометацином) может напрямую конкурировать с антиагрегантным эффектом АСК, блокируя ЦОГ-1 [19].

Среди НПВС целекоксиб считается более безопасным в сочетании с АСК, т.к. он вызывает меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и почек по сравнению с ибупрофеном или напроксеном. Для того чтобы максимально повысить антитромбоцитарную эффективность АСК в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний, рекомендуется принимать АСК до применения НПВС [37].

Другой группой препаратов, которая часто назначается совместно с антиагрегантами, являются ИПП. Основная цель этого класса лекарственных средств — снижение риска развития желудочно-кишечных кровотечений и диспепсий. Совместный прием АСК или КЛ с такими препаратами, как омепразол или эзомепразол (из группы ИПП), может привести к негативным лекарственным взаимодействиям. ИПП, с одной стороны, подавляют высвобождение кислоты в желудке, снижая биодоступность АСК через фермент желудочно-кишечную эстеразу, с другой — конкурируют за СYP печени, который используется в метаболическом процессе КЛ. Таким образом, одновременный прием ИПП и антиагрегантов может снизить антитромботическое действие [19, 30].

Также омепразол и эзомепразол, которые обладают высоким сродством к СYP2C19, могут ингибировать образование активных метаболитов КЛ по сравнению с пантопразолом или рабепразолом. Доказано, что омепразол оказывает зависящее от времени ингибирующее действие на образование активных метаболитов к КЛ, тем самым снижая его антитромбоцитарную эффективность [38].

Это взаимодействие дополнительно модулируется генотипами СYP2C19. У лиц с быстрым метаболизмом, по-видимому, наблюдается подавление агрегации тромбоцитов при одновременном применении омепразола или рабепразола, в то время как у лиц с пониженным метаболизмом это происходит в меньшей степени [37].

Фермент CYP2C19 является не только главным участником в метаболизме КЛ, но и играет существенную роль в метаболизме и биоактивации таких лекарственных средств, как СИОЗС (циталопрам и сертралин), ТЦА (имипрамин и амитриптилин), фенитоин. Таким образом, совместный прием КЛ и СИОЗС, ТЦА может влиять на реактивность тромбоцитов [18].

Подсчитано, что до 30 % вариабельности в ответе на антиагрегантную терапию можно объяснить генетическими факторами [39]. Таким образом, взаимосвязь между генами, участвующими в развитии атеросклероза, и метаболизмом антиагрегантов (КЛ и АСК) важна для снижения риска развития повторных сердечно-сосудистых событий.

Ниже представлены некоторые гены, рецепторы и ферменты, участвующие в формировании лабораторной резистентности на фоне приема АСК и КЛ [40–42]:

1) АСК:

- гены: *ЦОГ1*, *ЦОГ2*, *TXAS2*, *ABCB1*, *GPIA/IIa*, *GPIBA*, *GPIIB/IIIa*;
- рецепторы: P1 A1/A2, TXBA2R¹, ADRA2² (для пациентов с СД), PLA2G7³ (для пациентов с СД);
- другие факторы: фактор фон Виллебранда, фермент UGTIA6*2⁴;

2) КЛ:

- гены: *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*, *ABCB1*;
- рецепторы: P2Y1, P2Y12.

Стоит отметить, что имеются гены и рецепторы, которые принимают участие в метаболизме как АСК, так и КЛ.

Выявлено, что резистентность к АСК может возникнуть в результате неспособности этого антиагреганта достичь молекулярной цели — ингибирования ЦОГ-1 с последующим подавлением синтеза ТХА₂, — несмотря на достаточные концентрации в тромбоцитах, или неспособности ацетилирования ЦОГ-1 подавить образование тромбоксана. Необходимо помнить, что АСК блокирует только один путь активации тромбоцитов и неудачи лечения могут быть результатом доминирующей роли других агонистов тромбоцитов, которые еще не до конца изучены [14].

CYP2C19 играет важную роль в метаболизме арахидоновой кислоты и влияет на развитие атеросклероза головного мозга, регулируя метаболизм липидов [43].

Продемонстрировано, что генетические полиморфизмы генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме КЛ и АСК, способствуют развитию клинической или лабораторной резистентности. Известно, что полиморфные варианты гена CYP2C19*2 (681G>A) могут быть ответственны за развитие неэффективности антиагрегационного действия при приеме КЛ как у гетерозиготных, так и гомозиготных пациентов. Аллели CYP2C19*2, наряду с аллелями *3, *4 и *5, называются аллелями потерей функции, и, как показано, их носительство сопровождается сниженной ферментативной активностью по сравнению с гаплотипом *1/*1. Аллель CYP2C19*2 является наиболее распространенным вариантом гена в кавказских, афроамериканских и азиатских популяциях. CYP2C19*3 распространен больше в азиатской популяции. Генетические варианты имеют решающее значение для эффективности КЛ, о чем свидетельствуют рост числа полиморфизмов и их распространенности, а также увеличение фармакорезистентности. Повторяющиеся эпизоды инсуль-

¹ TXBA2R — рецептор тромбоксана A2 (англ. thromboxane A2 receptor).

² ADRA2 — α2-адренорецептор 2 (англ. α2-adrenoreceptor 2).

³ PLA2G7 — фосфолипаза A2 группы VII (англ. phospholipase A2 group VII).

⁴ UGTIA6*2 — уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза 2 (англ. uridine diphosphate glucuronyltransferase 2).

та могут быть вызваны полиморфизмом гена *CYP2C19* и связаны с неадекватным ответом на профилактический прием антиагрегантов [27, 30].

Ген *CYP2C19* является высокополиморфным, более чем с 25 аллелями, имеющими различные уровни ферментативной активности [44]. Аллель *1 является нормальным типом. Пациенты с этим типом алели имеют полную функцию фермента. Из всех полиморфных аллелей *CYP2C19* были идентифицированы два аллеля с пониженной функцией: *2 и *3 [45].

Аллели *CYP2C19**2 и *CYP2C19**3 представляют собой однонуклеотидный полиморфизм гуанина (G) к аденину (A) [45, 46]. *CYP2C19**2 вызывает аберрантный сайт сплайсинга, приводящий к образованию стоп-кодона, продуцирующего усеченный нефункциональный белок, который каталитически неактивен [45]. *CYP2C19**3 вызывает преждевременную терминацию кодона, что приводит к образованию усеченного нефункционирующего белка, который также каталитически неактивен [46].

*CYP2C19**17 — это другая аллель *CYP2C19*, которая связана с повышенной транскрипцией гена, что приводит к повышению активности фермента [47].

Метаанализ 25 исследований с участием пациентов с острым ИИ и транзиторной ишемической атакой показал, что носители аллелей потери функции *CYP2C19* подвергаются большему риску развития повторной мозговой катастрофы по сравнению с теми, кто не является таковыми [48].

*CYP2C19**2 и *3 являются распространенными аллелями, связанными с развитием лабораторной резистентности к КЛ. *CYP2C19**17 — еще один вариант, который, как было обнаружено, увеличивает активность фермента. Пациенты с 2 аллелями потери функции (*2 и *3) считаются плохими метаболиторами, тогда как пациенты только с 1 аллелью потери функции являются промежуточными метаболиторами КЛ [49, 50]. На рис. 2 представлены сочетание аллельных вариантов и фенотипических групп, ассоциированных с метаболизмом КЛ [18, 51].

	*1	*2	*3	*17	
*1	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*1/*17	Нормальный метаболитатор
*2	*1/*2	*2/*2	*2/*3	*2/*17	Промежуточный метаболитатор (с ослабленным метаболизмом)
*3	*1/*3	*2/*3	*3/*3	*3/*17	Медленный метаболитатор
*17	*1/*17	*2/*17	*3/*17	*17/*17	Быстрый метаболитатор
					Ультрабыстрый метаболитатор

Рис. 2. Сочетание аллельных вариантов и фенотипических групп *CYP2C19*, ассоциированных с метаболизмом КЛ

Частота распространенности представленных аллелей среди населения США: ультрабыстрые метаболитаторы — 1–5%; быстрые и промежуточные — 20–30%; нормальные — 35–50%; медленные — 1–5%. Средняя распространенность аллелей промежуточных и медленных метаболитаторов одинакова в Африке, на Ближнем Востоке, в Европе и США, при этом ≈30% населения этих регионов является носителями аллелей потери функции [51].

Фенотипы промежуточного и медленного метаболитаторов связаны с низким антиромбоцитарным ответом на фоне приема КЛ [18].

Р-гликопротеин играет решающую роль в проницаемости эпителиальных клеток как для КЛ, так и АСК. Определено, что выявление генотипа ТТ в гене *ABCB1*, кодирующем

Р-гликопротеин, не вызывает резистентности при приеме АСК, а при выявлении генотипа ТС повышен риск развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов [19, 52].

Также считается, что ген *ABCB1* играет важную роль в развитии атеросклероза и гипертензии, поскольку он не только выполняет каталитические функции в образовании липопротеинов высокой плотности, но и функционирует как клеточный транспортер холестерина и оттока липидов в эндотелиальных клетках сосудов [53].

Метаболизм КЛ в кишечнике происходит с участием гена *ABCB1*. В случае несения полиморфных аллелей гена *ABCB1* (СТ, ТТ) активность КЛ при всасывании может изменяться [26]. При рассмотрении АСК определено, что генотип ТТ в гене *ABCB1* защищает от развития резистентности к «Аспирину» [52].

Агрегация тромбоцитов зависит от множества факторов, в т. ч. связывания комплекса GPIa/IIa с коллагеном [54, 55]. Интегрин GPIa/IIa представляет собой рецептор коллагена, обычно экспрессируемый на поверхности тромбоцитов с низкой плотностью, и демонстрирует широкое межсубъектное изменение [56].

Фенотип аллели *GPIa* ТТ обычно связан с повышенным риском ИИ в популяции, поэтому предполагается, что полиморфизм гена *GPIa* в мембранах тромбоцитов является генетическим фактором предрасположенности к тромботическим заболеваниям [57]. Наличие генотипа ТТ в гене *GPIa/IIa* приводит к повышенной способности связывать коллаген, активации и агрегации тромбоцитов [55].

Коллаген является физическим активирующим агентом агрессии тромбоцитов, повышенная плотность рецептора GPIa/IIa тромбоцитов может представлять собой потенциальный тромбогенный фактор риска, способствующий резистентности к АСК [56, 58, 59]. Однако взаимосвязь между полиморфизмом гена гликопротеина тромбоцитов и устойчивостью к «Аспирину» все еще не доказана и нуждается в подтверждении дополнительными исследованиями [55].

Немаловажную роль в развитии лекарственной резистентности на фоне приема антиагрегантов играет тромбоцитарный гликопротеин GPIIb/IIIa (ITGB3b), участвующий в адгезии и агрегации тромбоцитов, а также конечном общем пути активации тромбоцитов. Изменения в генах *GPIIb* и *GPIIIa*, будь то однонуклеотидные полиморфизмы, делеции или инсерции, приводят к изменениям биохимического фенотипа, которые в конечном итоге влияют на функцию тромбоцитов [60–62].

Выявлено, что между *CYP2C19*2* и GPIIb/GPIIIa наблюдается межгенетическое взаимодействие, которое способствует развитию резистентности к КЛ у пациентов с ИИ [63].

Полиморфный вариант гена *ITGB3B* приводит к увеличению агрегации тромбоцитов, что увеличивает риск тромбообразования и, как следствие, развитие сердечно-сосудистой патологии. В проведенных эпидемиологических исследованиях показана связь полиморфного варианта Т>С гена *ITGB3B* с развитием ИИ. У пациентов с генотипами Т/С и С/С эффективность АСК как антиагреганта снижается по сравнению с носителями варианта ТТ. Таким образом, развитие резистентности при приеме АСК может быть связано с полиморфизмами в комплексе генов рецепторов мембраны тромбоцитов — *GPIIb* и *GPIIIa* [64, 65].

Ингибитор-1 активатора плазминогена (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) принадлежит к суперсемейству ингибиторов сериновых протеаз и играет центральную роль в регуляции фибринолиза и тромбоза путем ингибирования активности тканевого и урокиназного активаторов плазминогена [66].

Носительство полиморфных вариантов в гене *PAI-1-675* отрицательно влияет на фибринолиз и препятствует растворению тромбов, тем самым увеличивая риск развития

различных тромбоэмболий, в т. ч. артериальных тромбозов. Существует два варианта гена с разным количеством гуаниновых повторов (g) в положении –675: 5g и 4g.

Наиболее распространенным в популяции является гетерозиготный вариант *PAI-1-675 5g/4g*. Этот полиморфизм не имеет самостоятельного диагностического значения. Генотип 4g/4g повышает риск развития тромбозов в среднем в 1,7 раза. Носительство аллели 4g встречается в 53–61 % случаев в европейской популяции. Распространенность гомозиготной формы 4g/4g этого полиморфизма в европеоидных популяциях составляет 5–8 %. При одновременном наличии аллели 4g в гене *PAI-1-675* и аллели С в гене *ITGB3B* среднестатистический риск развития сердечно-сосудистых событий увеличивается в 4,5 раза [65].

Более того, обнаружено, что уровень PAI-1 в сыворотке крови повышен у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями. Следовательно, полиморфизмы PAI-1 считаются идеальными кандидатами генетических биомаркеров атеросклероза [67].

В настоящее время разработано несколько методов оценки функции тромбоцитов. Подавляющее большинство основано на измерениях их агрегации. Все они имеют схожую чувствительность и специфичность и могут использоваться взаимозаменяемо. Они рассматриваются как эквивалентные, поскольку ни одно из устройств не достигло преимущества перед другими. Ниже приведены методы определения реактивности тромбоцитов, их преимущества и недостатки [18, 30, 68, 69]:

1) анализ функции тромбоцитов при умеренно высоком напряжении (*англ. moderately high shear stress platelet function analysis*) — PFA 100/200:

- ◇ преимущества: не требуется время для подготовки к исследованию; используются условия аналогичные естественным; стандартизованный метод;
- ◇ недостатки: результаты зависят от различных факторов, например количества тромбоцитов, уровня гемоглобина; требуются одноразовые картриджи; высокая стоимость метода;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: коллаген с АДФ, коллаген с адреналином;

2) оптическая трансмиссионная агрегатометрия (*англ. optical transmission aggregatometry*) — VerifyNow:

- ◇ преимущества: требуется небольшой объем крови для тестирования; оперативный стандартизированный тест (жидкостный и электронный контроли); результат в течение 5 мин. или менее; используется закрытая система (пробирка с цельной кровью без пипеток без предварительной подготовки образца исследуемой крови);
- ◇ недостатки: высокая стоимость исследования; требуется специфический ассортимент материала и одноразовые картриджи;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: набор для P2Y₁₂, «Аспирин», гликопротеина GII/GIII;

3) импедансная агрегатометрия (*англ. impedance aggregometry*) — Multiplate:

- ◇ преимущества: одновременно можно протестировать 5 образцов крови; используется цельная кровь; быстрый результат; хорошая воспроизводимость;
- ◇ недостатки: является полуавтоматическим устройством; используется заданный диапазон количества тромбоцитов; время инкубации — 1 ч.;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ, арахидоновая кислота, коллаген;

4) тромбоэластография (*англ. thromboelastography*) и ротационная тромбоэластометрия (*англ. rotational thromboelastometry*):

- ◇ преимущества: результат представлен множеством параметров;
- ◇ недостатки: длительное время тестирования;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ, арахидоновая кислота;

5) тестирование тромбосана B_2 :

- ◇ недостатки: нет установленного порогового значения; применяется только для АСК;
- ◇ используемый образец: моча;
- ◇ реагенты или картриджи: тромбосан B_2 ;

6) оптическая агрегатометрия (*англ. light transmission aggregometry*):

- ◇ преимущества: распространенный метод, позволяющий протестировать образец под действием индукторов агрегации; доступность, гибкость исполнения;
- ◇ недостатки: отсутствие стандартов исследования; требуется большой объем крови, необходимый для тестирования; трудоемкая пробоподготовка (необходимость приготовления богатой тромбоцитами плазмы);
- ◇ используемый образец: плазма, богатая тромбоцитами;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ, арахидоновая кислота, адреналин;

7) проточная цитометрия:

- ◇ преимущества: специализированное устройство для множества различных измерений; небольшое время и высокая скорость анализа большого количества клеток (до 100 тыс. клеток в 1 с.), что позволяет достигать высокой статической достоверности результатов;
- ◇ недостатки: высокая стоимость исследования; реактивы короткого действия; тест с низкой чувствительностью; маркеры короткого действия; требуется квалификационный персонал и более длительная подготовка образцов;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: АДФ;

8) Platelet Works:

- ◇ преимущества: быстрое тестирование агрегации тромбоцитов; не требуется высокотехнологическое оборудование;
- ◇ недостатки: отсутствие стандартов исследования; применим только к АСК;
- ◇ используемый образец: цельная кровь;
- ◇ реагенты или картриджи: процент агрегации тромбоцитов;

9) плазменная малые неcodирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (микроРНК):

- ◇ недостатки: применим только для КЛ; трудозатратен;
- ◇ реагенты или картриджи: определение количества микроРНК.

В настоящее время рутинный анализ функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов у пациентов после ИИ не рекомендуется [8].

Вероятно, определение степени ингибирования тромбоцитов будет полезно у пациентов с рецидивирующими ИИ и носителями генетических вариантов, способствующих резистентности к КЛ и АСК. Мониторинг функции тромбоцитов и подтверждение высокой остаточной активности тромбоцитов должны быть достаточным основанием для смены антиагрегантного средства для повышения эффективности вторичной профилактики [17].

Заключение

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам, особенно традиционным (АСК или КЛ), у пациентов после атеротромботического ИИ связана с повышенным риском повторного ИИ и худшим функциональным статусом пациента. Несмотря на это, не существует общепринятых стандартизированных рекомендаций по применению антиагрегантов во вторичной профилактике инсульта с учетом развития резистентности. Увеличение дозы антиагреганта может снизить частоту отсутствия ответа на терапию и предотвратить возникновение сосудистых событий, но это может увеличить риск геморрагического события и побочных эффектов.

Механизмы, связанные с развитием резистентности при приеме антиагрегантов, сложны. К факторам риска развития высокой остаточной реактивности к тромбоцитам относятся низкая приверженность к терапии, наличие сопутствующей патологии и курения, взаимодействие с другими препаратами и полиморфизм генов.

В настоящее время разработанные методы исследования для определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов обладают схожими преимуществами и недостатками.

Совершенствование подходов вторичной профилактики инсульта у пациентов с отсутствием лабораторного ответа при приеме антиагрегантов остается сложной задачей. При этом требуются не только стандартизированные рекомендации, но и персонифицированные подходы по тактике ведения этих пациентов после инсульта в практике невролога.

Список источников | References

1. Ignatieva VI, Voznyuk IA, Reznik AV, Vinitsky AA, Derkach EV. Socio-economic burden of stroke in the Russian Federation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(8–2):5–15. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230825>.
2. Bhutto AM, Raza RA, Abbasi MB, Jauhar I, Arbani N, Mubashir M, et al. Comparative efficacy of clopidogrel-aspirin combination therapy versus aspirin monotherapy in preventing recurrent events in transient ischemic attack and minor stroke: A systematic review and meta-analysis. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2025;37(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43162-025-00408-x>.
3. Liu Y, Lu K, Zhang R, Hu D, Yang Z, Zeng J, et al. Advancements in the treatment of atherosclerosis: From conventional therapies to cutting-edge innovations. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2024;7(12):3804–3826. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00574>.
4. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Molecular genetics of atherosclerosis. *Human Genetics*. 2009;125(5–6):467–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0654-5>.
5. Vasiliev AP, Streltsova NN. Cholesterol, atherosclerosis, lipid-lowering therapy. Is it completely clear? *Ural Medical Journal*. 2024;23(2):131–147. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.2.131>.
6. Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(3):E1–E31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.031>.
7. Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Writing Group; Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(3 Suppl):2S–41S.E1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.009>.
8. Wiśniewski A. Multifactorial background for a low biological response to antiplatelet agents used in stroke prevention. *Medicina*. 2021;57(1):59. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57010059>.
9. Spectre G, Varon D. New antiplatelet agents. *Current Opinion in Hematology*. 2009;16(5):365–370. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32832ec222>.
10. Zhang J, Chen Z, Wang H, Wang M, Li C, He S, et al. Prognostic analysis and an appropriate antiplatelet strategy for patients with percutaneous coronary intervention and high bleeding risk: Rationale and protocol for a multi-center cohort study. *Cardiology Discovery*. 2024;4(3):213–220. DOI: <https://doi.org/10.1097/CD9.000000000000121>.

11. Tsoupras A, Gkika DA, Siadimas I, Christodouloupoulos I, Efthymiopoulos P, Kyzas GZ. The multifaceted effects of non-steroidal and non-opioid anti-inflammatory and analgesic drugs on platelets: Current knowledge, limitations, and future perspectives. *Pharmaceutics*. 2024;17(5):627. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph17050627>.
12. Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, et al. Antiplatelet use in ischemic stroke. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(10):1159–1173. DOI: <https://doi.org/10.1177/10600280211073009>.
13. Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014;141(1):69–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.005>.
14. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: An unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013;127(3):377–385. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283>.
15. Ibrahim HK, Mohammed AM, Abdalaziz AM, Alside RA, Masoud HM. Anticoagulant medications: A comparative review of aspirin, warfarin, heparin, and apixaban. *International Journal of Multidisciplinary Sciences and Arts*. 2024;3(2):298–306. DOI: <https://doi.org/10.47709/ijmdsa.v3i1.3755>.
16. Kulikov A, Kononov A, Pugnaroni PP, Bilotta F. Aspirin interruption before neurosurgical interventions: A controversial problem. *World Journal of Cardiology*. 2024;16(4):191–198. DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v16.i4.191>.
17. Wiśniewski A, Filipowska K. The phenomenon of clopidogrel high on-treatment platelet reactivity in ischemic stroke subjects: A comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6408. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21176408>.
18. Amin AM, Sheau ChL, Azri MND, Abdul MA, Kah HY, Ibrahim B. The personalization of clopidogrel antiplatelet therapy: The role of integrative pharmacogenetics and pharmacometabolomics. *Cardiology Research and Practice*. 2017;2017:8062796. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8062796>.
19. Krishnan K, Nguyen TN, Appleton JP, Law ZK, Caulfield M, Cabrera CP, et al. Antiplatelet resistance: A review of concepts, mechanisms, and implications for management in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2023;3(3):1–15. DOI: <https://doi.org/10.1161/SVIN.122.000576>.
20. Kim J, Shin BS, Kim DH, Shin DI, Ahn SH, Kim JG, et al. Molecular genomic and epigenomic characteristics related to aspirin and clopidogrel resistance. *BMC Medical Genomics*. 2024;17(1):166. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01936-1>.
21. Parsa M, Mansouritorghabeh H. Aspirin and clopidogrel resistance; A neglected gap in stroke and cardiovascular practice in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Journal*. 2023;21(1):79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00522-2>.
22. Kang HG, Lee SJ, Heo SH, Chang D, Kim BJ. Clopidogrel resistance in patients with stroke recurrence under single or dual antiplatelet treatment. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:652416. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.652416>.
23. Lim ST, Thijs V, Murphy SJX, Fernandez-Cadenas I, Montaner J, Offiah C, et al. Platelet function/reactivity testing and prediction of risk of recurrent vascular events and outcomes after TIA or ischaemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020;267(10):3021–3037. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09932-y>.
24. Subramanian A, Delaney S, Murphy SJX, Smith DR, Offiah C, McMahon J, et al. Platelet biomarkers in patients with atherosclerotic extracranial carotid artery stenosis: A systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(3):379–389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.10.045>.
25. Lim ST, Murphy SJX, Murphy SM, Coughlan T, O'Neill D, Tierney S, et al. Assessment of on-treatment platelet reactivity at high and low shear stress and platelet activation status after the addition of dipyridamole to aspirin in the early and late phases after TIA and ischaemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022;441:120334. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120334>.
26. Kantemirova B, Zhidovinov A, Abdullaev M, Orlova E, Chernysheva E, Sultanova O. Factors influencing the effectiveness of antiplatelet therapy. *Archiv Euromedica*. 2022;12(1):19–25. DOI: <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/1.5>.
27. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Sethi R. Clopidogrel resistance and its relevance: Current concepts. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2024;13(6):2187–2199. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1473_23.
28. Van DH, Van E, Koudstaal PJ, Van DL, Bos D. Sex differences in carotid atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2023;54(2):315–326. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041046>.
29. Friede KA, Infeld MM, Tan RS, Knickerbocker HJ, Myers RA, Dubois LG, et al. Influence of sex on platelet reactivity in response to aspirin. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(14):e014726. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014726>.

30. Lavanya S, Babu D, Dheepthi D, Dhinakar E, Vivekanandh G. Clopidogrel resistance in ischemic stroke patients. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2024; 27(5):493–497. DOI: https://doi.org/10.4103/aian.aian_79_24.
31. Yi X, Lin J, Wang C, Huang R, Han Z, Li J. Platelet function-guided modification in antiplatelet therapy after acute ischemic stroke is associated with clinical outcomes in patients with aspirin nonresponse. *Oncotarget*. 2017;8:106258–106269. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22293>.
32. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes*. 2007;56(12):3014–3019. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-0707>.
33. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92(9):2432–2436. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.9.2432>.
34. Mao Y, Lei L, Su J, Yu Y, Liu Z, Huo Y. Regulators of G protein signaling are up-regulated in aspirin-resistant platelets from patients with metabolic syndrome. *Pharmazie*. 2014;69(5):371–373. DOI: <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3833>.
35. Pankert M, Quilici J, Loundou AD, Verdier V, Lambert M, Deharo P, et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *American Journal of Cardiology*. 2014;113(1):54–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.011>.
36. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2012;13(1):27–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x>.
37. Huang X, Song J, Zhang X, Wang M, Ding Y, Ji X, et al. Understanding drug interactions in antiplatelet therapy for atherosclerotic vascular disease: A systematic review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2025;31(2):e70258. DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.70258>.
38. Ohbuchi M, Noguchi K, Kawamura A, Usui T. Different effects of proton pump inhibitors and famotidine on the clopidogrel metabolic activation by recombinant CYP2B6, CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica*. 2012; 42(7):633–640. DOI: <https://doi.org/10.3109/00498254.2011.653655>.
39. Feher G, Feher A, Pusch G, Koltai K, Tibold A, Gasztonyi B, et al. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World Journal of Cardiology*. 2010;2(7):171–186. DOI: <https://doi.org/10.4330/wjc.v2.i7.171>.
40. Gorelick PB, Farooq MU. Advances in our understanding of “resistance” to antiplatelet agents for prevention of ischemic stroke. *Stroke Research and Treatment*. 2013;2013:727842. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/727842>.
41. Topcuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2011;11(2):251–263. DOI: <https://doi.org/10.1586/ern.10.203>.
42. Strisciuglio T, Franco D, Di Gioia G, De Biase C, Morisco C, Trimarco B, et al. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to anti platelet drugs. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2018;8(5):610–620. DOI: <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.05.06>.
43. Ellithi M, Baye J, Wilke RA. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: Promises and pitfalls. *Pharmacogenomics*. 2020;21(12):889–897. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0046>.
44. Lee SJ, Kim WY, Kim H, Shon JH, Lee SS, Shin JG. Identification of new CYP2C19 variants exhibiting decreased enzyme activity in the metabolism of S-mephenytoin and omeprazole. *Drug Metabolism and Disposition*. 2009;37(11):2262–2269. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.109.028175>.
45. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *The Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(22):15419–15422. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)40694-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)40694-6).
46. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Molecular Pharmacology*. 1994;46(4):594–598. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0026-895x\(25\)09788-3](https://doi.org/10.1016/s0026-895x(25)09788-3).
47. Sim S, Risinger C, Dahl M, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2006;79(1):103–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002>.
48. Pan Y, Chen W, Xu Y, Yi X, Han Y, Yang Q, et al. Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2017; 135(1):21–33. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913>.
49. Kittipanprayoon S, Vorasayan P, Chutinet A, Chariyavilaskul P, Suwanwela NC. The prevalence of CYP2C19 polymorphism in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis. *Cerebrovascular Diseases Extra*. 2025;15(1):68–72. DOI: <https://doi.org/10.1159/000543331>.

50. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for *CYP2C19* genotype and clopidogrel therapy: 2022 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;112(5):959–967. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2526>.
51. Klein MD, Williams AK, Lee CR, Stouffer GA. Clinical utility of *CYP2C19* genotyping to guide antiplatelet therapy in patients with an acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2019;39(4):647–652. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311963>.
52. Ikonnikova A, Anisimova A, Galkin S, Gunchenko A, Abdukhalikova Z, Filippova M, et al. Genetic association study and machine learning to investigate differences in platelet reactivity in patients with acute ischemic stroke treated with aspirin. *Biomedicines*. 2022;10(10):2564. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102564>.
53. Antúnez-Rodríguez A, García-Rodríguez S, Pozo-Agundo A, Sánchez-Ramos JG, Moreno-Escobar E, Triviño-Juárez JM, et al. Targeted next-generation sequencing panel to investigate antiplatelet adverse reactions in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting. *Thrombosis Research*. 2024;240:109060. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.109060>.
54. Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016;42(03):191–204. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564835>.
55. Hou X. Epoxidase inhibitor-aspirin resistance and the relationship with genetic polymorphisms: A review. *Journal of International Medical Research*. 2024;52(2). DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605241230429>.
56. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2002;14(1):51–58. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1022066305399>.
57. Liu H, Wang Y, Zheng J, Li G, Chen T, Lei J, et al. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2017;12(1):46–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493016672085>.
58. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ. Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood*. 1997;89(6):1939–1943. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.1939>.
59. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo E, Di Francesco L, Dovizio M, Sostres C, et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(8):1320–1330. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12637>.
60. Mei L, Shen Z, Wu C. The association between thromboxane A2 receptor gene polymorphisms and the risk of cerebral infarction. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;198:106134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106134>.
61. Albert F, Christopher NF. The platelet fibrinogen receptor: From megakaryocyte to the mortuary. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2012;1(2):1–13. DOI: <https://doi.org/10.1258/cvd.2012.012007>.
62. Kadnikov LI, Izmozherova NV, Popov AA, Antropova IP, Kudryavtseva EV. Assessment of multimorbidity in patients with COVID-19 and polymorphisms C807T of the *ITGA2* Gene and T1565C of the *ITGB3* Gene. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):45–57. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.45>.
63. Yi X, Lin J, Zhou Q, Huang R, Chai Z. The *TXA2R* rs1131882, *P2Y1* rs1371097 and *GP3IIa* rs2317676 three-loci interactions may increase the risk of carotid stenosis in patients with ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2019;19(1):44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1271-0>.
64. Zeng W, Chu T, Chow E, Hu M, Fok B, Chan J, et al. Genetic factors related to aspirin resistance using the Multiplate® device in Hong Kong Chinese patients with stable coronary heart disease. *Heliyon*. 2024;10(14):e34552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34552>.
65. Oros MM, Lutz VV, Pavlo AH, Sitkar AD. Investigation of the influence of thrombophilic genes polymorphism, including serpin 1 (PAI-1), FII, protrombin and ITGB3 integrin, on the frequency of stroke in association with controllable risk factor for its occurrence. *Wiadomosci lekarskie*. 2020;73(3):471–477. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202003112>.
66. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, Lisiak KM, Booth NA. TAFIa, PAI-1 and α 2-antiplasmin: Complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(4):812–817. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02430.x>.
67. Liu Y, Cheng J, Guo X, Mo J, Gao B, Zhou H, et al. The roles of *PAI-1* gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene*. 2018;673:167–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.040>.
68. Sikora J, Karczmarzka-Wódzka A, Bugieda J, Sobczak P. The importance of platelets response during antiplatelet treatment after ischemic stroke — between benefit and risk: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1043. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031043>.

69. Khan H, Kanny O, Syed MH, Qadura M. Aspirin resistance in vascular disease: A review highlighting the critical need for improved point-of-care testing and personalized therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):11317. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911317>.

Информация об авторах

Татьяна Юрьевна Батенькова  — невролог неврологического отделения, консультативно-диагностическая поликлиника, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tyubatenkova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-063X>

Лариса Ивановна Волкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, институт клинической медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; невролог, научный руководитель неврологической клиники, Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lar-volkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, генетик отделения медико-генетического консультирования, Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка», Екатеринбург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Уральский институт управления здравоохранением имени А. Б. Блохина, Екатеринбург, Россия.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Information about the authors

Tatiana Yu. Batenkova  — Neurologist of the Neurological Unit, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tyubatenkova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5058-063X>

Larisa I. Volkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Neurologist, Scientific Supervisor of the Neurological Clinic, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lar-volkova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Geneticist of the Medical and Genetic Counseling Unit, Clinical and Diagnostic Center "Health Care of Mother and Child", Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ural Institute of Public Health Management named after A. B. Blokhin, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>

Рукопись получена: 27 января 2025. Одобрена после рецензирования: 12 марта 2025. Принята к публикации: 28 апреля 2025.

Received: 27 January 2025. Revised: 12 March 2025. Accepted: 28 April 2025.