

doi : 10.52485/19986173_2022_2_24

УДК 616.831-005.1

Эверстова Т.Е., Николаева Т. Я., Чугунова С.А.

**ПРЕДИКТОРЫ АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ**

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»,
677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58**

Цель исследования. Определить предикторы аспиринорезистентности среди пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта с учетом демографических и клинических характеристик.

Материалы и методы. Обследованы 100 пациентов с атеротромботическим вариантом ИИ, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (Якутск) в период с 2020 по 2021 годы. Оценка агрегации тромбоцитов проводилась на 5-7-е сутки со дня начала приема аспирина с использованием компьютерного агрегометра Multiplate. Для поиска предикторов развития аспиринорезистентности изучались клинико-демографические характеристики пациентов.

Результаты. Не было обнаружено зависимости между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью ($p = 0,052$). Выявлена связь между наличием сахарного диабета и высокими показателями агрегометрии ($p = 0,042$; ОШ=0,412; 95 % ДИ: 0,173-0,979). Курение, злоупотребление алкоголем и перенесенный в анамнезе инсульт не имели значения для развития аспиринорезистентности ($p = 0,585$; $p = 0,158$; $p = 0,656$ соответственно). Высокие значения липидного спектра также не были ассоциированы с риском развития аспиринорезистентности ($p = 0,01$ для ХС, $p = 0,034$ для ЛПНП, $p = 0,021$ для ЛПВП). Тяжесть инсульта по шкале NIHSS не зависела от показателей агрегации тромбоцитов ($p = 0,297$ при поступлении и $p = 0,108$ при выписке). Гепатопатии статистически значимо приводили к повышению агрегации тромбоцитов ($p = 0,001$; ОШ=0,123; 95 % ДИ: 0,032-0,471). Обнаружен дозозависимый эффект антиагрегантной терапии. Доза аспирина была обратно ассоциирована с показателями агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$; ОШ=0,318; 95 % ДИ: 0,234-0,432).

Заключение. Полученные данные доказывают связь между степенью агрегации тромбоцитов и заболеванием сахарным диабетом. Предиктором риска развития аспиринорезистентности являются заболевания печени различной этиологии. Доза назначаемого антиагреганта напрямую влияет на уровень агрегации тромбоцитов. Феномен аспиринорезистентности нуждается в более углубленном изучении с применением методик молекулярно-генетического тестирования.

Ключевые слова: ишемический инсульт, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, аспиринорезистентность.

Everstova T. E., Nikolaeva T. Ya., Chugunova S.A.

PREDICTORS OF ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

**North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, 58, Belinsky Str., Yakutsk,
Russian Federation 677000**

Objective. To determine predictors of aspirin resistance among atherothrombotic ischemic stroke patients considering demographic and clinical characteristics.

Materials and Methods. We examined 100 patients with atherothrombotic stroke hospitalized to the Regional Vascular Center (Yakutsk) in 2020-2021. Platelet aggregation measured by a computerized whole blood Multiplate aggregometer on the 5th-7th day after the acetylsalicylic acid therapy initiation. To search for predictors of the development of aspirin resistance, the examined group's clinical and demographic characteristics investigated.

Results. No relationship was found between the development of aspirin resistance and race ($p=0.052$). There was an association between the presence of diabetes mellitus and high aggregometry scores ($p=0.042$; OR=0.412; 95 % CI: 0.173-0.979). Smoking, alcohol abuse and previous stroke were not significant for the development of aspirin resistance ($p = 0.585$; $p = 0.158$; $p = 0.656$, respectively). High lipid spectrum values were also associated with the risk of developing aspirin resistance ($p = 0.01$ for CH, $p = 0.034$ for LDL, $p = 0.021$ for HDL). NIHSS stroke severity was not associated with the platelet aggregation scores

($p=0.297$ at admission and $p=0.108$ at discharge). Hepatopathies were statistically significantly related with the increasing platelet aggregation ($p = 0.001$; OR=0.123; 95 % CI: 0.032-0.471). A dose-dependent effect of antiaggregant therapy was found. Aspirin dose was inversely associated with platelet aggregation scores ($p < 0.001$; OR=0.318; 95 % CI: 0.234-0.432).

Conclusion. The findings prove the connection between the degree of platelet aggregation and diabetes mellitus. The liver diseases of various etiologies are aspirin resistance predictors. The dose of the prescribed antiplatelet directly affects the level of platelet aggregation. The phenomenon of aspirin resistance needs further research with the use of molecular genetic testing techniques.

Keywords: ischemic stroke, antiaggregant therapy, acetylsalicylic acid, aspirin resistance.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является основным лекарственным средством для профилактики тромботических событий. АСК входит в клинические рекомендации для лечения в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), а также для первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Изучению АСК как средства профилактики ИИ посвящено много клинических исследований. Её использование особенно выгодно ввиду отсутствия необходимости титрации дозы и низкой стоимости препарата [1]. Однако в последнее время эффективность профилактики ЦВЗ с применением АСК вызывает вопросы, связанные с отсутствием эффекта от проводимой терапии, несмотря на систематический прием препарата. Понятие «аспиринорезистентности» (АР) было введено для описания такой ситуации, когда при регулярном приеме АСК функция тромбоцитов не подавляется [2]. Различают лабораторную и клиническую АР. Под лабораторной «резистентностью» понимают недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне терапии АСК, подтвержденное лабораторными методами [3]. Клиническая АР означает развитие тромботических событий на фоне приема АСК. По данным разных авторов, встречаемость АР может колебаться от 4,6 % до 60 % [4].

Причинами аспиринорезистентности могут быть: неадекватная дозировка, низкая приверженность к лечению, полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ), полиморфизм гена гликопротеина GP IIb/IIIa, снижение уровня простациклина, дисфункция эндотелия с повышением активности фактора Виллебранда, гиперхолестеринемия, метаболический синдром и другие факторы [5].

Измерение агрегации тромбоцитов является основным лабораторным методом, используемым для оценки активности функции тромбоцитов. Ее можно проводить, к примеру, оптической агрегацией либо импедансной агрегатометрией [6]. Использование данного метода диагностики позволяет оценить пользу проводимой антитромботической терапии, а именно: выявить имеющиеся тромбоцитарные нарушения и оценить эффективность действия основных антиагрегантных препаратов.

Цель исследования. Определить предикторы аспиринорезистентности среди пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта с учетом демографических и клинических характеристик.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с ишемическим инсультом, госпитализированные в Региональный сосудистый центр (РСЦ, Якутск) в период с 2020 по 2021 годы. Критерии включения: атеротромботический вариант ишемического инсульта (тип TOAST1), проводимая терапия препаратами АСК, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: ишемический инсульт других патогенетических типов, кроме TOAST1; геморрагический инсульт; прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), возраст младше 18 лет.

Степень тяжести инсульта в дебюте заболевания определяли в соответствии со шкалой NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale): легкая (менее 4 баллов), средняя (5-15 баллов), тяжелая (16-20 баллов) и крайне тяжелая (свыше 21 балла).

Все пациенты обследованной группы в первые сутки заболевания получали АСК в дозе 300 мг в сутки, далее – по 100 либо 125 мг в сутки. Одновременно в качестве вторичной профилактики назначались антигипертензивные препараты, статины в стандартных дозах.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось на 5-канальном компьютерном агрегометре на цельной крови Multiplate («Verum Diagnostica GmbH», Германия). Проводимый тест называется ASPI-test, который заключается в активации агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой, являющейся субстратом для ЦОГ. Анализатор Multiplate дает возможность мониторинга и контроля терапии, высокую прогностическую значимость результатов, а также возможность работы непосредственно в операционном блоке или у постели больного. Условно принятая производителем интерпретация показателей была следующая: низкая агрегация – меньше 71 U, нормальная (71-115 U), высокая – выше 115 U.

Агрегация тромбоцитов исследовалась однократно на 5-7-е сутки со дня начала приема ацетилсалициловой кислоты.

В соответствии с полученными данными по агрегации тромбоцитов пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли пациенты с низкой агрегацией тромбоцитов (показатель ASPI-test ниже 71 U, $n = 60$), во 2 группу – пациенты с нормальной и высокой агрегацией тромбоцитов (показатель ASPI-test выше 71 U, $n = 40$).

Для поиска предикторов развития аспиринорезистентности исследовали следующие признаки: пол, возраст, расовая принадлежность, курение, злоупотребление алкоголем, наличие ОНМК в анамнезе, прием антиагрегантов в анамнезе, заболевания печени, доза АСК, липидный профиль, прием антикоагулянтов в стационаре, тяжесть инсульта.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics. Были применены следующие методы статистического анализа: проверка соответствия распределения количественных переменных нормальному закону проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с коррекцией значимости по Лиллиефорсу. Описательные статистики количественных данных представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Сравнительный анализ количественных признаков в сравниваемых группах проводили с применением критерия Манна-Уитни. При сравнении частот признаков в сравниваемых группах применяли критерий Пирсона χ^2 , точный 2-сторонний критерий Фишера. Определялись отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5 %.

Результаты и их обсуждение. В группу исследования включили 100 пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта. Клинико-демографическая характеристика основной группы, поделенной в соответствии с результатами агрегации тромбоцитов на две подгруппы, приведена в таблице 1. Следует учитывать малую выборку проведенного исследования. Изучаемые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,602$) и возрасту ($p = 0,333$) (таблица 1).

Таблица 1

Клинико-демографические показатели обследуемых групп

Группа	Низкая агрегация, n=60	Нормальная и высокая агрегация, n=40	ОШ (95%ДИ)	p
Пол				
Мужской, n (%)	39 (58,2 %)	28 (41,8 %)		0,602
Женский, n (%)	21 (63,6 %)	12 (36,4 %)		
Возраст				
Возраст, лет Me (Q1; Q3)	67 (56,5; 74,0)	64 (58,0; 69,0)		0,333
Раса				
Азиатская, n (%)	37 (53,6 %)	32 (46,4 %)		0,052
Европеоидная, n (%)	23 (74,2 %)	8 (25,8 %)		

Сравнительный анализ клинико-демографических показателей пациентов с различной чувствительностью к АСК показал, что не было обнаружено зависимости между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью ($p = 0,052$) (таблица 1).

Сравнительный анализ частот таких признаков как курение ($p = 0,585$), злоупотребление алкоголем ($p = 0,158$) и перенесенный в анамнезе инсульт ($p = 0,656$) не имели статистически значимых различий между исследуемыми группами. Однако выявлена связь между наличием сахарного диабета и высокими показателями агрегатометрии: в группе пациентов с низкой агрегацией частота заболевания сахарным диабетом статистически значимо ниже, чем в группе с нормальной и высокой агрегацией тромбоцитов ($p=0,042$; ОШ=0,412; 95 % ДИ: 0,173-0,979) (таблица 2).

Таблица 2

Факторы риска и клиническая характеристика обследуемых групп

Группа	Низкая агрегация, n=60	Нормальная и высокая агрегация, n=40	ОШ (95 %ДИ)	p
Факторы риска				
Курение, n (%)	18 (64,3 %)	10 (35,7 %)		0,585
Злоупотребление алкоголем, n (%)	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)		0,158
Сахарный диабет, n (%)	14 (45,2 %)	17 (54,8 %)	0,412 (0,173-0,979)	0,042
Инсульт ранее	19 (63,3 %)	11 (36,7 %)		0,656
Сопутствующие заболевания и прием антиагрегантов, антикоагулянтов				
Заболевания печени, n (%)	3 (20,0 %)	12 (80,0 %)	0,123 (0,032-0,471)	0,001
Прием антиагрегантов в анамнезе, n (%)	34 (56,7 %)	26 (43,3%)		0,405
Антикоагулянт в стационаре, n (%)	22 (68,8 %)	10 (31,2 %)		0,841
Доза антиагреганта в стационаре				
125 мг/сут, n (%)	60 (100 %)	28 (70,0 %)	0,318 (0,234-0,432)	< 0,001
100 мг/сут, n (%)	0 (0,0 %)	12 (30,0 %)		
Липидограмма				
ХС, Ме (Q1; Q3)	4,80 (3,75; 5,73)	3,89 (3,37; 4,98)		0,01
ТГ, Ме (Q1; Q3)	1,33 (1,04; 1,70)	1,50 (0,93; 2,28)		0,517
LDL, Ме (Q1; Q3)	3,17 (2,28; 3,82)	2,57 (1,98; 3,34)		0,034
HDL, Ме (Q1; Q3)	1,10 (0,86; 1,33)	0,96 (0,79; 1,15)		0,021
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS				
Баллы при поступлении, Ме (Q1; Q3)	6 (3,00; 13,75)	6 (3,00; 9,75)		0,297
Баллы при выписке, Ме (Q1; Q3)	4 (1,00; 8,00)	5 (4,00; 9,00)		0,108

Из сопутствующих заболеваний для риска аспиринорезистентности имела значение гепатопатия. Так, наличие патологии печени (гепатиты различной этиологии) было установлено в 1 группе в 20 % случаев, в то время как во 2 группе в 80 % случаев ($p = 0,001$; ОШ=0,123; 95 % ДИ: 0,032-0,471) (таблица 2). Прием антиагрегантных препаратов в анамнезе также не имел статистически значимых различий между группами ($p = 0,405$).

Для профилактики тромбэмболических осложнений 32 пациентам была назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином в профилактических дозах. Статистически значимых различий в группах с низкой и высокой агрегацией в зависимости от данного признака не было установлено ($p = 0,841$) (таблица 2).

Показатели агрегации тромбоцитов по методике ASPI-test продемонстрировали зависимость от дозы назначенного в стационаре антиагреганта. В группе пациентов с низкой

агрегацией тромбоцитов в 100 % случаев доза АСК составила 125 мг/сут ($n=60$), в то время как в группе без снижения агрегации тромбоцитов в 70 % получали 125 мг ($n=28$), в 30 % дозу 100 мг ($n=12$) ($p < 0,001$; ОШ=0,318; 95 % ДИ: 0,234-0,432).

Показатели липидного спектра не были ассоциированы с риском развития аспиринорезистентности. В группе больных с низкой агрегацией тромбоцитов уровни холестерина (ХС=4,80 [3,80; 5,70]), липопротеидов низкой (LDL=3,17 [2,31; 1,06]) и высокой плотности (HDL=1,10 [0,86; 1,32]) были статистически значимо выше, чем в группе с нормальной и высокой агрегацией ($p = 0,01$; $p = 0,034$; $p = 0,021$ соответственно).

Показатели агрегации тромбоцитов не были ассоциированы с тяжестью инсульта, оцененной по шкале NIHSS, при поступлении и выписке из стационара ($p = 0,297$ и $p = 0,108$ соответственно).

Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам является фундаментальной по своей значимости, поскольку создает предпосылки для индивидуализации превентивной терапии и формирования более эффективных методик предотвращения сосудистых катастроф [5].

Несмотря на то, что в нашем исследовании не было выявлено связи между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью, имеется немало работ, подтверждающих обратное. Так, в исследовании В.А. Батурина (2020) было показано, что у славян аспирин менее эффективен. В данной работе оценивалась эффективность антиагрегантной терапии препаратами АСК между двумя этническими группами – армянами и славянами. Наилучшее антиагрегантное действие АСК было отмечено у представителей армянской этнической группы. Напротив, у славян выявлено большее количество случаев резистентности и низкой эффективности АСК. Кроме того, авторы предположили, что у представителей славянской этнической группы ниже риск геморрагических осложнений на фоне приёма АСК [7].

Об интересном феномене сообщили Н. К. Kim et al. (Южная Корея) в своей работе «Восточноазиатский парадокс» (2021 год). Согласно данному феномену, описанному еще в 2012 году, лица азиатской расы менее склонны к атеротромботическим событиям и более склонны к геморрагическим осложнениям во время лечения кардиоваскулярных заболеваний антитромбоцитарными препаратами. Это послужило основой для создания концепции уникальной антитромботической терапии для популяции восточных азиатов [8].

В то же время, ответ на антиагрегантную терапию может снижаться с возрастом у лиц азиатской расы старше 60 лет, особенно в зависимости от уровня мочевой кислоты и приема бета-блокаторов в качестве сопутствующей терапии [9].

В нашем исследовании геморрагическая трансформация (ГТ) была выявлена у одного пациента, который не имел в анамнезе сахарного диабета, не курил и не принимал ранее препараты АСК. По результатам исследования он имел низкий показатель агрегации тромбоцитов, что косвенно могло указывать на возможные риски развития ГТ. Факторов развития ГТ великое множество, среди которых могут играть роль различные нарушения гемостаза с развитием коагулопатий [10].

Результаты нашего исследования идентичны результатам некоторых исследований. В статье Т. Strisciuglio et al. (2018) отметили, что распространенность устойчивости к АСК широко варьирует в зависимости от дозировки препарата и метода оценки АР. В качестве примера авторы приводят результаты, полученные их коллегами в 2007 году: в исследованиях, где использовали 100 мг аспирина или меньше, частота АР была выше по сравнению с исследованиями, где использовали 300 мг препарата и более (36 % против 19 % соответственно) [11]. Интересные данные были получены в исследовании А. Sabra et al. (2016), где многие пациенты, получавшие аспирин в малых дозах, оказывались аспиринорезистентными. Устойчивость к препарату снижалась при назначении нагрузочных доз аспирина в течение первых 3-5 дней [12]. В работе М.М. Танашян и др. (2021) исследовали пациентов с различными цереброваскулярными заболеваниями, которые принимали АСК в

дозе 75 мг ежедневно. Было доказано, что среди всех пациентов в 53 % случаев отмечалось отсутствие или недостаточность влияния АСК на агрегацию тромбоцитов [13].

А. Kevin et al. (2020) выяснили, что, несмотря на более высокий уровень ингибирования ЦОГ-1, ежедневный прием аспирина привел к парадоксальному ослаблению ингибирования тромбоцитов в ответ на АДФ и эпинефрин у лиц женского пола, но не у мужского, как ожидалось [14]. В работе иранских исследователей по изучению распространенности аспиринорезистентности у больных с цереброваскулярными заболеваниями (2020) было показано, что общая распространенность лабораторно определенной устойчивости к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по всему миру составила 24,7 % (95 % ДИ: 21,4–28,4). Было обнаружено, что женщины были более подвержены повышенному риску лабораторно определенной устойчивости к аспирину, чем мужчины, с отношением шансов 1,16 (95 % ДИ: 0,87–1,54) [15].

Есть доказательства связи ответа на антиагрегантную терапию с исходом заболевания инсультом. Chao-Wei Wang et al. (2018) доказали, что аспиринорезистентность является значимым и независимым маркером для прогнозирования ближайшего функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом [16].

Изучению влияния уровня липидов крови, а также терапии статинами на степень агрегации тромбоцитов за последнее время посвящено не так уж много работ. Так, в работе турецких ученых, опубликованной в 2018 году (Serkan Kahraman et al., 2018), было доказано, что у пациентов с высокими уровнями липидов и выраженным атеросклерозом коронарных сосудов, приводившими к более частому чрескожному коронарному вмешательству, вероятность развития аспиринорезистентности была выше ($p = 0,017$; 95 % ДИ: 1,182–89,804) [17].

Влиянию гепатопатий на степень агрегации тромбоцитов посвящено большее количество работ. В работе Н. В. Галеевой (2019) было установлено, что при хроническом гепатите С наблюдаются все фазы диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, при этом возрастает степень агрегации тромбоцитов [18]. Гепатоцеллюлярная карцинома связана с повышенной агрегацией тромбоцитов [19]. Лица с вирусным гепатитом В также имеют высокие показатели агрегации тромбоцитов. Активация тромбоцитов играет жизненно важную роль в прогрессировании хронической инфекции вируса гепатита В [20].

В отношении сахарного диабета наши результаты совпали с выводами коллектива итальянских ученых (Cristina Barale et al., 2020), которые установили, что гиперактивация тромбоцитов чаще встречается среди больных сахарным диабетом 2 типа и гиперхолестеринемией, что оправдывает терапию аспирином у данной категории пациентов [21]. Однако противоположное заключение было получено в работе турецких ученых в 2014 году (Eyyup Tasdemir et al., 2014), которые установили, что распространенность резистентности к аспирину была сопоставима у пациентов с сахарным диабетом и без него. В данное исследование были включены 93 участника с диабетом и 37 участников без него. Резистентность к аспирину наблюдалась у 43,2 % пациентов без диабета ($p = 0,89$). Наличие сахарного диабета не влияло на ответ на терапию аспирином ($p = 0,89$; ОШ=0,95; 95 % ДИ: 0,44–2,05) во всей исследуемой популяции [22].

Тема поиска причин аспиринорезистентности является малоизученной и требует все больше новых исследований. При назначении антитромбоцитарной терапии необходим персонализированный подход с учетом клинической ситуации, особенностей каждого пациента, включая его этническую принадлежность. Импедансная агрегатометрия должна быть использована в качестве рутинного метода оценки влияния антитромбоцитарных препаратов на агрегацию тромбоцитов. Это особенно актуально у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Знание ответа на антиагрегантную терапию у лиц, принимающих препараты ацетилсалициловой кислоты, позволит предупредить тромботические осложнения при неэффективности препарата. Поиск ответа на причины развития аспиринорезистентности следует искать в генетических исследованиях.

Выводы. Не выявлено зависимости между развитием аспиринорезистентности и расовой принадлежностью. Пациенты европеоидной и азиатской расы имеют одинаковые риски развития аспиринорезистентности ($p = 0,052$). Предикторами аспиринорезистентности являются заболевания печени ($p = 0,001$), наличие сахарного диабета ($p = 0,042$), а также меньшая доза назначаемого антиагреганта ($p < 0,001$). Для лучшего понимания причин развития лабораторной аспиринорезистентности следует проводить более углубленное изучение данного феномена с применением методик молекулярно-генетического тестирования.

Данное исследование никем не финансировалось.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе авторов в работу:

Эверстова Т.Е. – 60 % (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование).

Николаева Т.Я. – 20 % (разработка концепции и дизайна исследования, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Чугунова С.А. – 20 % (анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Список литературы:

1. Sehgal M., Wood S.K., Ouslander J.G., Hennekens C.H. Aspirin in Older Adults: Need for Wider Utilization in Secondary Prevention and Individual Clinical Judgments in Primary Prevention. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2017 Nov. 22(6). 511-513. doi: 10.1177/1074248417696820. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28279072
2. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2017 Nov. 66(5). 1576-1586. doi: 10.1016/j.jvs.2017.07.065. PMID: 28893489
3. Сидоров А.В. Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? Российский кардиологический журнал. 2021. 26(10). 4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734
4. Patel S., Arya V., Saraf A., Bhargava M., Agrawal C.S. Aspirin and Clopidogrel Resistance in Indian Patients with Ischemic Stroke and its Associations with Gene Polymorphisms: A Pilot Study. Ann Indian Acad Neurol. 2019 Apr-Jun. 22(2). 147-152. doi: 10.4103/aian.AIAN_4_18. PMID: 31007424; PMCID: PMC6472234
5. Танашян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки. Анналы неврологии. 2016. 10(1). 41-46
6. Krekels J.P.M., Verhezen P.W.M., Henskens Y.M.C. Platelet Aggregation in Healthy Participants is Not Affected by Smoking, Drinking Coffee, Consuming a High-Fat Meal, or Performing Physical Exercise. Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan-Dec. 25. 1076029618782445. doi: 10.1177/1076029618782445. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29916260; PMCID: PMC6714925
7. Батурин В.А. Этнические особенности антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты у жителей Ставропольского края. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. 15(1). 68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15015>
8. Kim H.K., Tantry U.S., Smith S.C.Jr., Jeong M.H., Park S.J., Kim M.H., Lim D.S., Shin E.S., Park D.W., Huo Y., Chen S.L., Bo Z., Goto S., Kimura T., Yasuda S., Chen W.J., Chan M., Aradi D., Geisler T., Gorog D.A., Sibbing D., Lip G.Y.H., Angiolillo D.J., Gurbel P.A., Jeong Y.H. The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current

- Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost.* 2021 Apr. 121(4). 422-432. doi: 10.1055/s-0040-1718729. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33171520
9. Ou W.M., Fu Z.F., Chen X.H., Feng X.R., Li H.X., Lu Y., Liu M., Huang B., Liu W.W., Liu M.L. Factors Influencing Aspirin Hyporesponsiveness in Elderly Chinese Patients. *Med Sci Monit.* 2019 Jul. 13(25). 5191-5200. doi: 10.12659/MSM.917654. PMID: 31300636; PMCID: PMC6647928
 10. Хасанова Д.Р., Калинин М.Н., Ибатуллин М.М., Рахимов И.Ш. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2019. 13(2). 47–59. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6
 11. Strisciuglio T., Franco D., DiGioia G., De Biase C., Morisco C., Trimarco B., Barbato E. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to antiplatelet drugs. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct. 8(5). 610-620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06. PMID: 30498685; PMCID: PMC6232354
 12. Sabra A. Assessment of platelet function in patients with stroke using multiple electrode platelet aggregometry: a prospective observational study. *BMCNeurol.* 2016. 16(254). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0778-x>
 13. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А., Шабалина А.А., Абаимов Д.А., Наминов А.В. Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021. 17(4). 37-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15
 14. Kevin A. Influence of Sex on Platelet Reactivity in Response to Aspirin. *AmHeartAssoc.* 2020. 9. DOI: 10.1161/JAHA.119.014726
 15. Ebrahimi P., Farhadi Z., Behzadifar M., Shabaninejad H., Abolghasem Gorji H., Taheri Mirghaed M., Salemi M., Amin K., Mohammadibakhsh R., Bragazzi N.L., Sohrabi R. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020. 11(2). 124-134. doi: 10.22088/cjim.11.2.124. PMID: 32509239; PMCID: PMC7265510
 16. Wang C.W., Su L.L., Hua Q.J., He Y., Fan Y.N., Xi T.T., Yuan B., Liu Y.X., Ji S.B. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Brain Res Bull.* 2018 Sep. 142. 176-182. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.004. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30016728
 17. Kahraman S., Dogan A., Ziyrek M., Usta E., Demiroz O., Ciftci C. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. *North Clin Istanb.* 2018 Aug 8. 5(4). 323-328. doi: 10.14744/nci.2017.26779. PMID: 30859163; PMCID: PMC6371993
 18. Галеева Н. В. Тромбоцитарный гемостаз и хронический гепатит С. *Вестник современной клинической медицины.* 2019. 12(2). 23-28. DOI 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28
 19. Zanetto A., Senzolo M., Campello E., Bulato C., Gavasso S., Shalaby S., Gambato M., Vitale A., Cillo U., Farinati F., Russo F.P., Simioni P., Burra P. Influence of Hepatocellular Carcinoma on Platelet Aggregation in Cirrhosis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 8. 13(5). 1150. doi: 10.3390/cancers13051150. PMID: 33800224; PMCID: PMC7962527
 20. Jiang Q., Mao R., Wu J., Chang L., Zhu H., Zhang G., Ding Z., Zhang J. Platelet activation during chronic hepatitis B infection exacerbates liver inflammation and promotes fibrosis. *J Med Virol.* 2019 Nov 26. doi: 10.1002/jmv.25641. Epub ahead of print. PMID: 31769518
 21. Barale C., Cavalot F., Frascaroli C., Bonomo K., Morotti A., Guerrasio A., Russo I. Association between High On-Aspirin Platelet Reactivity and Reduced Superoxide Dismutase Activity in Patients Affected by Type 2 Diabetes Mellitus or Primary Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15. 21(14). 4983. doi:10.3390/ijms21144983
 22. Tasdemir E., Toptas T., Demir C., Esen R., Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2014. 119(1). 25-31. doi:10.3109/03009734.2013.861549

References:

1. Sehgal M., Wood S.K., Ouslander J.G., Hennekens C.H. Aspirin in Older Adults: Need for Wider Utilization in Secondary Prevention and Individual Clinical Judgments in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017 Nov. 22(6). 511-513. doi: 10.1177/1074248417696820. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28279072
2. Guirgis M., Thompson P., Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2017 Nov. 66(5). 1576-1586. doi: 10.1016/j.jvs.2017.07.065. PMID: 28893489
3. Sidorov A.V. Antithrombotic effect of acetylsalicylic acid preparations in different dosage forms: is there a difference? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2021. 26(10). 4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734. in Russian
4. Patel S., Arya V., Saraf A., Bhargava M., Agrawal C.S. Aspirin and Clopidogrel Resistance in Indian Patients with Ischemic Stroke and its Associations with Gene Polymorphisms: A Pilot Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019 Apr-Jun. 22(2). 147-152. doi: 10.4103/aian.AIAN_4_18. PMID: 31007424; PMCID: PMC6472234
5. Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. Aspirin resistance: clinical and molecular genetic techniques for assessment. *Annaly nevrologii.* 2016. 10(1). 41-46. in Russian
6. Krekels J.P.M., Verhezen P.W.M., Henskens Y.M.C. Platelet Aggregation in Healthy Participants is Not Affected by Smoking, Drinking Coffee, Consuming a High-Fat Meal, or Performing Physical Exercise. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec. 25. 1076029618782445. doi: 10.1177/1076029618782445. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29916260; PMCID: PMC6714925
7. Baturin V.A. Ethnic peculiarities of antiplatelet action of acetylsalicylic acid in residents of Stavropol Territory. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2020. 15(1). 68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15015>. in Russian
8. Kim H.K., Tantry U.S., Smith S.C.Jr., Jeong M.H., Park S.J., Kim M.H., Lim D.S., Shin E.S., Park D.W., Huo Y., Chen S.L., Bo Z., Goto S., Kimura T., Yasuda S., Chen W.J., Chan M., Aradi D., Geisler T., Gorog D.A., Sibbing D., Lip G.Y.H., Angiolillo D.J., Gurbel P.A., Jeong Y.H. The East Asian Paradox: An Updated Position Statement on the Challenges to the Current Antithrombotic Strategy in Patients with Cardiovascular Disease. *Thromb Haemost.* 2021 Apr. 121(4). 422-432. doi: 10.1055/s-0040-1718729. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33171520
9. Ou W.M., Fu Z.F., Chen X.H., Feng X.R., Li H.X., Lu Y., Liu M., Huang B., Liu W.W., Liu M.L. Factors Influencing Aspirin Hyporesponsiveness in Elderly Chinese Patients. *Med Sci Monit.* 2019 Jul. 13(25). 5191-5200. doi: 10.12659/MSM.917654. PMID: 31300636; PMCID: PMC6647928
10. Khasanova D.R., Kalinin M.N., Ibatullin M.M., Rakhimov I.Sh. Hemorrhagic transformation of cerebral infarction: classification, pathogenesis, predictors and impact on functional outcome. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii.* 2019. 13(2). 47–59. DOI: 10.25692/ACEN.2019.2.6. in Russian
11. Strisciuglio T., Franco D., DiGioia G., De Biase C., Morisco C., Trimarco B., Barbato E. Impact of genetic polymorphisms on platelet function and response to antiplatelet drugs. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018 Oct. 8(5). 610-620. doi: 10.21037/cdt.2018.05.06. PMID: 30498685; PMCID: PMC6232354
12. Sabra A. Assessment of platelet function in patients with stroke using multiple electrode platelet aggregometry: a prospective observational study. *BMCNeurol.* 2016. 16(254). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0778-x>
13. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kornilova A.A., Shabalina A.A., Abaimov D.A., Naminov A.V. Monitoring of Acetylsalicylic Acid Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2021. 17(4). 37-543. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15. in Russian
14. Kevin A. Influence of Sex on Platelet Reactivity in Response to Aspirin. *AmHeartAssoc.* 2020. 9. DOI: 10.1161/JAHA.119.014726

15. Ebrahimi P., Farhadi Z., Behzadifar M., Shabaninejad H., Abolghasem Gorji H., Taheri Mirghaed M., Salemi M., Amin K., Mohammadibakhsh R., Bragazzi N.L., Sohrabi R. Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020. 11(2). 124-134. doi: 10.22088/cjim.11.2.124. PMID: 32509239; PMCID: PMC7265510
16. Wang C.W., Su L.L., Hua Q.J., He Y., Fan Y.N., Xi T.T., Yuan B., Liu Y.X., Ji S.B. Aspirin resistance predicts unfavorable functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Brain Res Bull.* 2018 Sep. 142. 176-182. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.07.004. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30016728
17. Kahraman S., Dogan A., Ziyrek M., Usta E., Demiroz O., Ciftci C. The association between aspirin resistance and extent and severity of coronary atherosclerosis. *North Clin Istanb.* 2018 Aug 8. 5(4). 323-328. doi: 10.14744/nci.2017.26779. PMID: 30859163; PMCID: PMC6371993
18. Galeeva N. V. Platelet hemostasis and chronic hepatitis C. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2019. 12(2). 23-28. DOI 10.20969/VSKM.2019.12(2).23-28. in Russian
19. Zanetto A., Senzolo M., Campello E., Bulato C., Gavasso S., Shalaby S., Gambato M., Vitale A., Cillo U., Farinati .F, Russo F.P., Simioni P., Burra P. Influence of Hepatocellular Carcinoma on Platelet Aggregation in Cirrhosis. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 8. 13(5). 1150. doi: 10.3390/cancers13051150. PMID: 33800224; PMCID: PMC7962527
20. Jiang Q., Mao R., Wu J., Chang L., Zhu H., Zhang G., Ding Z., Zhang J. Platelet activation during chronic hepatitis B infection exacerbates liver inflammation and promotes fibrosis. *J Med Virol.* 2019 Nov 26. doi: 10.1002/jmv.25641. Epub ahead of print. PMID: 31769518
21. Barale C., Cavalot F., Frascaroli C., Bonomo K., Morotti A., Guerrasio A., Russo I. Association between High On-Aspirin Platelet Reactivity and Reduced Superoxide Dismutase Activity in Patients Affected by Type 2 Diabetes Mellitus or Primary Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 15. 21(14). 4983. doi:10.3390/ijms21144983
22. Tasdemir E., Toptas T., Demir C., Esen R., Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci.* 2014. 119(1). 25-31. doi:10.3109/03009734.2013.861549