

<https://doi.org/10.52420/usmumb.10.4.e00190>

<https://elibrary.ru/DZVGBR>

Статья | Article

---

---

## Лабораторная резистентность к антиагрегантной терапии в рамках вторичной профилактики после атеротромботического инсульта в раннем восстановительном периоде (на примере клинических случаев)

Татьяна Юрьевна Батенькова ✉

Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

✉ [tyubatenkova@yandex.ru](mailto:tyubatenkova@yandex.ru)

**Аннотация.** *Введение.* Атеросклероз крупной церебральной артерии является основной причиной атеротромботического ишемического инсульта. Тромбоциты принимают активное участие в патогенезе формирования и прогрессирования атеросклеротической бляшки. Основным препаратом вторичной профилактики атеротромботического варианта ишемического инсульта является ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибирующая циклооксигеназу 1, которая предотвращает выработку тромбоксана А<sub>2</sub>, тем самым ингибирует тромбоциты. Эффективная антиагрегантная терапия может значительно снизить риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. *Цель работы* — выявить клинико-генетические факторы, способствующие развитию лабораторной резистентности к АСК у пациентов с перенесенным атеротромботическим ишемическим инсультом. *Материалы и методы.* В Свердловской областной клинической больнице № 1 изучены 2 истории болезни пациентов, которые перенесли атеротромботический ишемический инсульт. Для выявления лабораторной резистентности использованы метод оптической агрегатометрии и набор генов (*ABCB1, CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, CYP2C19\*17, ITGA2, ITGB3, PAI-1*), влияющих на развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов. *Результаты.* Обследование пациентов проведено спустя 3 месяца от момента атеротромботического ишемического инсульта на фоне регулярного приема АСК. С помощью оптической агрегатометрии обнаружена лабораторная резистентность. При анализе анамнестических данных выявлено, что на развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов могло повлиять наличие табакокурения или ожирения, имевшееся у пациентов. Других факторов не отмечено. Генетические исследования выявили мутации в двух генах (*ABCB1, CYP2C19\*2*) у обоих пациентов, которые могли повлиять на развитие лабораторной резистентности. *Выводы.* Повышение эф-

фективности вторичной профилактики после перенесенного атеротромботического инсульта среди прочего зависит от формирования лабораторной резистентности к терапии АСК. Выявление клинических и генетических факторов риска, которые могут повлиять на развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов, остается важной клинической задачей, требующей дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** антиагрегантная терапия, лабораторная резистентность, ишемический инсульт, атеросклероз, вторичная профилактика

**Благодарности.** Автор выражает благодарность д-ру мед наук, проф. Л. И. Волковой за консультацию по материалам статьи; врачам клинического отдела лабораторной диагностики Свердловской областной клинической больницы № 1 (Екатеринбург) за проведение оптической агрегатометрии.

**Для цитирования:** Батенькова ТЮ. Лабораторная резистентность к антиагрегантной терапии в рамках вторичной профилактики после атеротромботического инсульта в раннем восстановительном периоде (на примере клинических случаев). *Вестник УГМУ*. 2025;10(4):e00190. DOI: <https://doi.org/10.52420/usmumb.10.4.e00190>. EDN: <https://elibrary.ru/DZVGGBR>.

**Авторские права и лицензия.** © Батенькова Т. Ю., 2025. Материал доступен по условиям лицензии CC BY-NC-SA 4.0 Int.

---



---

## Laboratory Resistance to Antiplatelet Therapy as Part of Secondary Prevention After Atherothrombotic Stroke in the Early Recovery Period (On the Example of Clinical Cases)

Tatiana Yu. Batenkova ✉

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

✉ [tyubatenkova@yandex.ru](mailto:tyubatenkova@yandex.ru)

**Abstract. Introduction.** Atherosclerosis of a major cerebral artery is the main cause of atherothrombotic ischemic stroke. Platelets are actively involved in the pathogenesis of the formation and progression of an atherosclerotic plaque. Acetylsalicylic acid (ASA) is the main drug for secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke. ASA inhibits cyclooxygenase-1, which prevents the production of thromboxane A<sub>2</sub>, thereby inhibiting platelets. Effective antiplatelet therapy can significantly reduce the risk of recurrent acute ischemic stroke. *Aim of work* is to identify clinical and genetic factors contributing to the development of laboratory resistance to ASA in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Materials and methods.* In the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 2 case histories of patients who had suffered atherothrombotic ischemic stroke were studied. To identify laboratory resistance, the method of optical aggregometry and a set of genes (*ABCB1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1*) affecting the development of high re-

sidual platelet reactivity were used. *Results.* Laboratory resistance was detected in patients 3 months after atherothrombotic ischemic stroke, on the background of regular ASA intake, using optical aggregometry. When analyzing anamnestic data, the development of high residual platelet reactivity could be influenced by the presence of tobacco smoking or obesity in patients. The influence of age and concomitant therapy was not revealed. Genetic studies revealed mutations in two genes (*ABCB1*, *CYP2C19\*2*) in both patients, which could affect the development of laboratory resistance. *Conclusions.* Increasing the effectiveness of secondary prevention after atherothrombotic stroke, including the formation of laboratory resistance to ASA therapy, depends on the development of high residual platelet reactivity. The study and identification of clinical and genetic risk factors that can affect the development of high residual platelet reactivity remains an important clinical task that requires further research.

**Keywords:** antiplatelet therapy, laboratory resistance, ischemic stroke, atherosclerosis, secondary prevention

**Acknowledgements.** The author expresses gratitude to Dr. Sci. (Med.), Prof. L. I. Volkova for her consultation on the article materials; to the doctors of the Clinical Laboratory Diagnostics Department of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg) for conducting optical aggregometry.

**For citation:** Batenkova TYu. Laboratory resistance to antiplatelet therapy as part of secondary prevention after atherothrombotic stroke in the early recovery period (on the example of clinical cases). *USMU Medical Bulletin.* 2025;10(4):e00190. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/usmumb.10.4.e00190>. EDN: <https://elibrary.ru/DZVGBR>.

**Copyright and license.** © Batenkova T. Yu., 2025. The material is available under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 Int. License.

## Введение

Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов является основной причиной атеротромботического варианта ишемического инсульта\*. Тромбоциты принимают активное участие в регуляции и прогрессировании атеросклеротической бляшки [1]. Для контроля за прогрессированием атеросклеротических изменений в сосудах и профилактики тромбозов требуется снижение активности тромбоцитов, что обуславливает назначение антитромбоцитарной терапии. Эффективная дезагрегантная терапия имеет решающее значение для предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий у лиц с перенесенным ишемическим инсультом [2].

Основным препаратом вторичной профилактики атеротромботического варианта ишемического инсульта, является ацетилсалициловая кислота (АСК) [3]. Это лекарственное средство синтезировано Ф. Хоффманом

---

\* Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Ассоц. нейрохирургов России ; Всерос. о-во неврологов ; Нац. ассоц. по борьбе с инсультом ; Союз реабилитологов России ; Об-ние нейроанестезиологов и нейрореаниматологов. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3LrU2F> (дата обращения: 30.01.2025).

(нем. F. Hoffmann) в 1897 г. Изначально это простое химическое соединение использовалось как жаропонижающее и противовоспалительное средство [4]. В 1954 г. И. Бунамо и Х. ван Кованбержем (*фр.* Y. Bounameaux et H. van Cauwenberge) впервые описано влияние АСК на тромбоциты, а в 1971 г. британский фармаколог Дж. Вейн (*англ.* J. Vane) сообщил, что этот антиагрегант подавляет синтез простагландинов и тромбоксанов [5]. Только в 1976 г. М. Хемлер и др. (*англ.* M. Hemler et al.) идентифицировали и выделили фармакологическую цель действия АСК — фермент циклооксигеназу [6]. За последние 30 лет во многих исследованиях [7, 8] подтверждено, что указанный антиагрегант является эффективным антитромботическим средством для вторичной профилактики ишемического инсульта\*.

АСК приводит к эффективному ингибированию тромбоцитов благодаря неселективному и необратимому ингибированию циклооксигеназы 1 и предотвращению выработки тромбоксана А<sub>2</sub> [9]. По данным литературы, при регулярном приеме АСК риск повторных сосудистых событий может снизиться до 75 % [7].

Пациентов, у которых на фоне приема адекватных доз АСК происходят сердечно-сосудистые события, в частности острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, относят к резистентным к терапии АСК [10]. Выделяют два вида резистентности к АСК: лабораторную и клиническую. Клиническая резистентность — это возникновение ишемического инсульта на фоне регулярного приема АСК. Лабораторной резистентностью является выявление референтных значений показателей, например аденозиндифосфата (АДФ) и адреналина, используемых для диагностики эффективности дезагрегации на фоне приема АСК [2]. В среднем частота встречаемости лабораторной резистентности на фоне приема АСК составляет 40 % [7], а с симптомным стенозом сонной артерии — от 3,0 % до 65,0 % [11–13]. Неэффективная дезагрегация тромбоцитов на фоне приема АСК увеличивает в 3 раза риск повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с нормальным ответом на этот антиагрегант [14].

На формирование высокой остаточной реактивности к АСК могут влиять разные факторы. Их можно подразделить условно на экзогенные и эндогенные. Курение, низкая приверженность к терапии, сопутствующая терапия (прием ингибиторов протонной помпы, нестероидных противовоспалительных средств, блокаторов кальциевых каналов) относятся к экзогенным факторам.

Согласно литературным источникам, взаимодействие между различными лекарственными средствами может стать причиной низкого антитромботического эффекта. Нестероидные противовоспалительные средства и АСК

---

\* Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Ассоц. нейрохирургов России ; Всерос. о-во неврологов; Нац. ассоц. по борьбе с инсультом ; Союз реабилитологов России ; Об-ние нейроанестезиологов и нейрореаниматологов. М., 2024. URL: <https://clck.ru/3LrU2F> (дата обращения: 30.01.2025).

конкурируют за схожие рецепторы, что может приводить к высокой остаточной реактивности [15]. Сахарный диабет, сопровождающийся хроническим воспалением сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией и повреждением тромбоцитов на фоне хронической гипергликемии, приводит к риску развития лекарственной резистентности на фоне приема АСК [2].

Генетическая предрасположенность (мутации в генах *ABCB1*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *ITGA2*, *ITGB3*, *PAI-1\**), пол, возраст, наличие ожирения или метаболического синдрома, сахарного диабета, гиперхолестеринемии, гипертонической болезни, хронической болезни почек являются эндогенными факторами [8, 15–18].

Важность своевременной оценки реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии в последнее время широко изучается. Несмотря на актуальность вопроса, в настоящее время не существует «золотого стандарта» для выявления резистентности к АСК [16].

Одним из методов для определения эффективности дезагрегации является оптическая агрегатометрия. Суть метода заключается в том, чтобы реагенты (АДФ и адреналин) вступили во взаимодействие с богатой тромбоцитами плазмой. При эффективной дезагрегации адреналин будет взаимодействовать сильнее, чем АДФ, согласно фармакодинамическим законам АСК [19, 20]. На рис. 1 представлен график эффективного ингибирования тромбоцитов на фоне приема АСК.

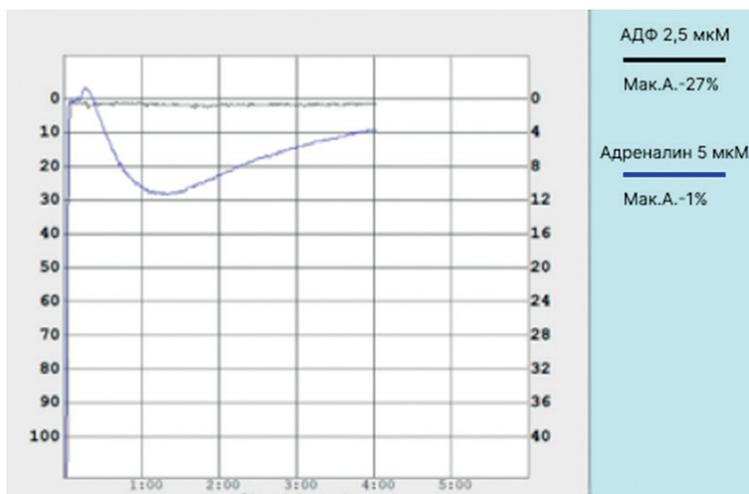


Рис. 1. График эффективного ингибирования тромбоцитов на фоне приема АСК

\* *ABCB1* — член 1 подсемейства В аденозинтрифосфат-связывающей кассеты (*англ.* adenosine triphosphate-binding cassette sub-family B member 1). *CYP2C19* — член 19 подсемейства С семьи 2 цитохрома P450 (*англ.* cytochrome p450 family 2 subfamily C member 19). *ITGA2* — интегрин альфа 2 (*англ.* integrin alpha 2). *ITGB3* — интегрин бета 3 (*англ.* integrin beta 3). *PAI-1* — ингибитор активатора плазминогена 1 (*англ.* plasminogen activator inhibitor 1).

**Цель работы** — выявить клинические и генетические факторы, которые могли повлиять на развитие лабораторной резистентности у пациентов с перенесенным атеротромботическим ишемическим инсультом в раннем восстановительном периоде (до 3 месяцев), принимающих АСК в рамках вторичной профилактики инсульта.

## Материалы и методы

Для написания статьи проведен поиск литературных данных в PubMed, eLibrary.ru, RusMed, Cochrane Library, Trip. В поиске использовались ключевые слова: «антиагреганты», «лабораторная резистентность», «ишемический инсульт».

Клинические случаи описаны по данным амбулаторного наблюдения неврологом и лабораторного обследования в областной консультативной поликлинике Свердловской областной клинической больницы № 1. Получено информированное согласие пациентов. Эффективность антиагрегационного эффекта АСК оценивалась в богатой тромбоцитами плазме с помощью оптической агрегатометрии с измерением максимального светопропускания в процентах по методу Г. В. Р. Борна (*англ.* G. V. R. Born) с использованием индукторов: 2,5 мкмоль/л (мкМ) АДФ (референтный диапазон 55–75 %) и 5 мкмоль/л (мкМ) адреналина (референтный диапазон 65–85 %). С помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием стандартизованных наборов реагентов (Научно-производственное объединение «ДНК-технология», Россия) проведена генодиагностика. В качестве материала для исследования использовалась периферическая кровь.

Все данные получены в рамках рутинной клинической практики с соблюдением этических стандартов и прав пациентов.

## Результаты

### Клинический случай 1

Пациент К. (76 лет) 31 января 2024 г. перенес ишемический атеротромботический инсульт в вертебробазилярном бассейне с формированием инфаркта в левой гемисфере мозжечка 22×20 мм. Спустя 3 месяца на плановом осмотре в неврологическом статусе выявлены псевдобульбарная дизартрия легкой степени выраженности, умеренные стато-координаторные нарушения. На момент обращения для вторичной профилактики инсульта пациент регулярно принимал АСК 100 мг вечером, аторвастатин 80 мг в сутки, эналаприл 10 мг в сутки. Избегал приема нестероидных противо-

воспалительных средств и ингибиторов протонной помпы, не использовал селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты. Пациент продолжал курить, не страдал сахарным диабетом, ожирением или выраженным заболеванием почек. Проведена оптическая агрегатометрия для оценки эффективности ингибирования тромбоцитов (рис. 2).

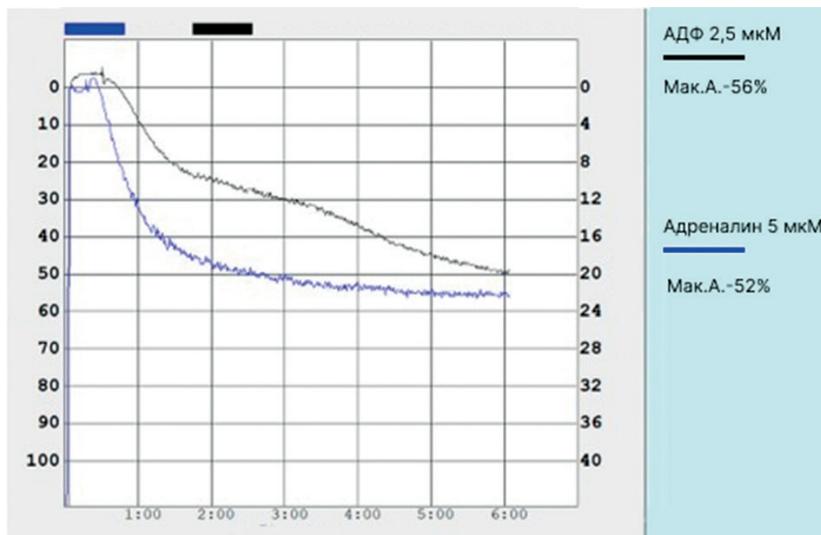


Рис. 2. Пациент К. Результат оптической агрегатометрии на фоне приема АСК

По результатам оптической агрегатометрии АДФ 2,5 мкМ и адреналин 5 мкМ находятся в референтных значениях 56 % и 52 % соответственно, что соответствует высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема АСК.

При оценке генетических мутаций выявлены следующие изменения: *ABCB1* ТТ (СС), *CYP2C19\*2* GA (GG), *CYP2C19\*3* GG (GG), *CYP2C19\*17* СС (СС), *ITGA2* СС (СС), *ITGB3* ТТ (ТТ), *PAI-1* 5G4G (5G5G), свидетельствующие о повышенном риске формирования низкого агрегационного ответа на АСК.

### Клинический случай 2

Пациент В. (32 года) 23 мая 2023 г. перенес ишемический атеротромботический инсульт в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии с формированием очага ишемии в мозжечке 25×30 мм. Спустя 3 месяца на плановом осмотре в неврологическом статусе выявлены правосторонняя гемипарезия и атаксия, легкие стато-координаторные нарушения. На момент обращения пациент регулярно принимал АСК 100 мг вечером, аторва-

статины 80 мг в сутки, лозартан 25 мг в сутки. Пациент имел ожирение (индекс массы тела  $34,5 \text{ кг/м}^2$ ), не курил, не страдал сахарным диабетом или выраженным заболеванием почек. Проведена оптическая агрегатометрия для оценки эффективности дезагрегации (рис. 3).

Анализ агрегатометрии показал отсутствие значимого агрегационного ответа на фоне приема АСК. АДФ 2,5 мкМ — 67%, адреналин 5 мкМ — 58%, что соответствует отсутствию дезагрегации на фоне приема АСК.

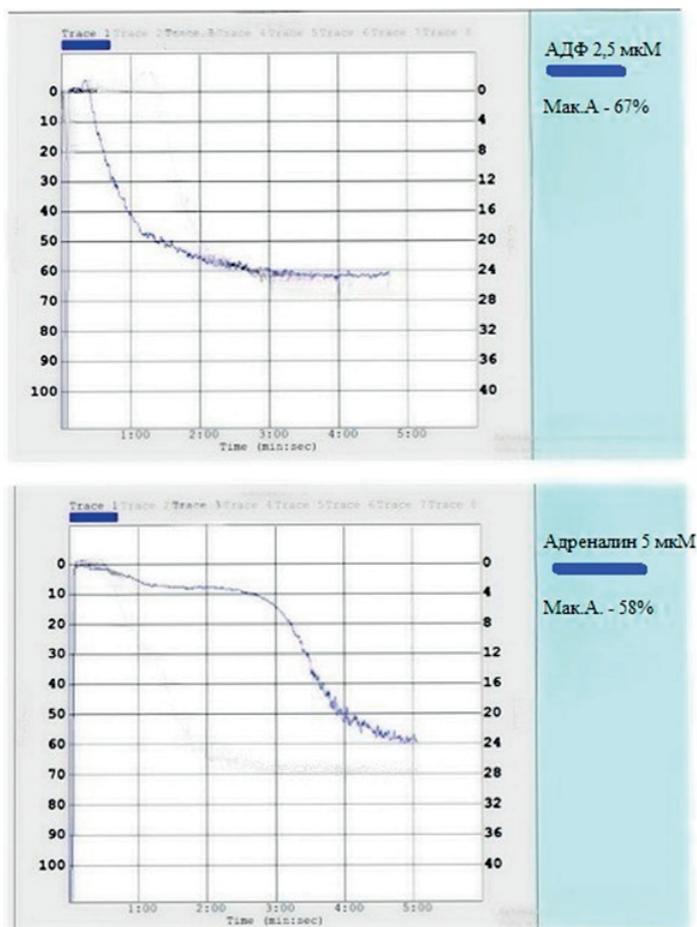


Рис. 3. Пациент В. Результат оптической агрегатометрии на фоне приема АСК

При изучении генетических изменений получены следующие результаты: *ABCВ1* СТ (СС), *СУР2С19\*2* GA (GG), *СУР2С19\*3* GG (GG), *СУР2С19\*17* СС (СС), *ITGA2* СС (СС), *ITGB3* ТТ (ТТ), *РАI-15* G4G (5G5G), свидетельствующие, о выявлении высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема АСК.

## Обсуждение

Эффективная антиагрегантная терапия после перенесенного атеротромботического ишемического инсульта играет ключевую роль в предотвращении повторного сосудистого события. Раннее выявление лабораторной резистентности способствует повышению эффективности вторичной профилактики инсульта. Представленные клинические примеры являются демонстрацией лабораторной резистентности к АСК у пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта вне зависимости от возраста и тяжести неврологического дефицита.

Развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов может быть связано с наличием экзогенных факторов. Оба пациента не принимали препараты, которые могли бы повлиять на формирование лабораторной резистентности.

Повышенный уровень лептина, который присутствует у одного из пациентов, страдающего ожирением, может привести к низкому агрегационному ответу на фоне приема АСК. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к активации тромбоцитов в процессах, которые обходят классический путь, связанный с ацетилированием циклооксигеназы 1, что может влиять на высокую остаточную реактивность [21, 22].

У другого пациента выявлено курение, являющееся фактором риска ишемического инсульта. По данным литературы, при изучении взаимосвязи между реактивностью тромбоцитов и курением получены противоречивые результаты [2]. С одной стороны, курение повышает реактивность тромбоцитов путем повышения тромбоцитарного фактора 4, который высвобождается во время активации тромбоцитов, с другой — курение может уменьшать ингибирование биосинтеза тромбосана, что способствует снижению биологической активности АСК [2, 23]. Вопрос о том, стало ли курение причиной развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов, требует изучения.

В обоих клинических случаях имела место артериальная гипертензия, по поводу которой пациенты принимали гипотензивную терапию (в первом случае эналаприл 10 мг, втором лозартан 25 мг). Высокое артериальное давление (выше 140/90 мм рт. ст.) может способствовать развитию лабораторной резистентности у пациентов, принимающих АСК. Эндотелиальная дисфункция и повышение тонуса артериальной стенки, которые развиваются при гипертонической болезни могут повлиять на развитие этого состояния. Продемонстрировано, что блокаторы кальциевых каналов, а именно нифедипин, верапамил и дилтиазем, обладают ингибирующим действием на тромбоциты [24]. Таким образом, совместный прием этих лекарственных средств может стать причиной высокой остаточной реактивности тромбоцитов. В клинических примерах пациенты принимали препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, по которым нет данных о влиянии на резистентность к АСК.

В обоих клинических случаях пациенты не имели сахарного диабета.

На развитие атеросклероза и метаболизм АСК влияют не только клинические, но и генетические факторы. В метаболизме арахидоновой кислоты и в развитии атеросклероза брахиоцефальных артерий немаловажную роль играет ген *CYP2C19* [25]. По данным литературы известно, что носители мутации таких аллелей как *CYP2C19\*2* и *\*3* являются кандидатами высокой остаточной реактивности на фоне приема антиагреганта [26, 27]. В клинических примерах у пациентов обнаружены мутации в аллели *CYP2C19\*2*, что, возможно, является эндогенной причиной развития лабораторной резистентности к АСК.

За усвоение АСК в кишечнике отвечает ген *ABCB1* [17]. По данным литературы установлено, что риск развития высокой остаточной реактивности повышен у лиц, имеющих генотип ТС в представленном гене сравнительно с генотипом ТТ [15, 28]. У обоих пациентов выявлена мутация в гене *ABCB1*, что могло послужить причиной низкого дезагрегантного эффекта.

## Выводы

В настоящее время эффективная дезагрегация является одним из важных критериев успешности вторичной профилактики атеротромботического ишемического инсульта. В представленных клинических случаях с помощью метода оптической агрегации выявлена лабораторная резистентность к АСК у двух пациентов, разных по возрасту и клиническим особенностям инсульта. Важно отметить, что среди анамнестических данных курение могло повлиять как на развитие инсульта, так и формирование лекарственной резистентности. Среди сопутствующих и фоновых заболеваний формирование резистентности могло быть обусловлено артериальной гипертензией и ожирением. Однако генетические факторы, вероятно, сыграли ключевую роль в развитии лабораторной резистентности в обоих клинических случаях. Требуется дальнейшее изучение роли различных факторов, которые могут привести к развитию лабораторной резистентности на фоне приема АСК у пациентов с перенесенным атеротромботическим ишемическим инсультом для повышения эффективности мер вторичной профилактики инсульта.

## Список источников | References

1. Shi H, Tang M, Wang T, Yang L, Lai X, Chen Y, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and *CYP2C19* genotypes are linked with carotid plaques and may predict carotid plaque stability in acute ischemic stroke patients. *Neurosciences Journal*. 2025;30(3):226–236. DOI: <https://doi.org/10.17712/nsj.2025.3.20240104>.

2. 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>.
3. 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/CD9.0000000000000121>.
4. Elwood PC. Aspirin: Past, present and future. *Clinical Medicine*. 2001; 1(2):132–137. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.1-2-132>.
5. Vogel B, Baber U. Antiplatelet treatments: Recent evidence from randomized controlled trials. *Current Opinion in Cardiology*. 2017;32(4):356–362. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000416>.
6. Танашян ММ, Раскуражев АА, Кузнецова ПИ. Аспирин: легенда продолжается. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):124–129. [Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznetsova PI. Aspirin: The legend continues. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):124–129. (In Russ.)]. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201821051124>.
7. Ma T, Wang X, Song Y, Zhang M. Construction and evaluation of an aspirin resistance risk prediction model for ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2025;25:244. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04267-5>.
8. Topçuoğlu 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>.
9. 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>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JYY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Medicine*. 2007;120(7):631–635. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.10.021>.
  15. 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):e000576. DOI: <https://doi.org/10.1161/SVIN.122.000576>.
  16. 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](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1473_23).
  17. 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>.
  18. 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>.
  19. 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>.
  20. 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>.
  21. 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>.
  22. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davi 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>.
  23. 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>.

24. 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](https://doi.org/10.4103/aian.aian_79_24).
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. Hou X. Epoxidase inhibitor-aspirin resistance and the relationship with genetic polymorphisms: A review. *Journal of International Medical Research*. 2024;52(2):3000605241230429. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605241230429>.

### Информация об авторе

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

E-mail: [tyubatenkova@yandex.ru](mailto:tyubatenkova@yandex.ru)

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

### Information about the author

**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](mailto:tyubatenkova@yandex.ru)

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