

# Аспиринорезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки

М.М. Танашян, М.А. Домашенко, А.А. Раскуражев

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*В статье обсуждаются вопросы, связанные с индивидуализацией профилактических мероприятий в отношении ишемического инсульта, в частности касающиеся резистентности к одному из самых распространенных антиагрегантных препаратов – аспирину. Приводится короткая историческая справка об исследовании ацетилсалициловой кислоты (АСК). Рассматривается вопрос об этиологических факторах и эпидемиологии аспиринорезистентности. Проведен анализ и сопоставление различных методик оценки этого явления. Отдельно рассмотрен молекулярно-генетический аспект указанной патологии. В заключение приводятся рекомендации по преодолению толерантности к терапии аспирином.*

**Ключевые слова:** профилактика инсульта, резистентность к аспирину, агрегация тромбоцитов, цереброваскулярная патология.

## Введение

В середине XVIII века священником Э. Стоуном был приготовлен настой на основе измельченной коры ивового дерева – для «облегчения лихорадки». Использование коры ивы было известно еще со времен Гиппократата, однако именно Стоун был тем, кто описал в 1763 г. активное вещество этого лекарства – салициловую кислоту [43]. В 1897 г. немецким химиком Ф. Хоффманом в попытке найти более безопасное соединение (поскольку салициловая кислота обладала сильным раздражающим действием на желудочно-кишечный тракт) была синтезирована ацетилсалициловая кислота – вещество, позднее названное «аспирином», причем «а» обозначало «ацетил», а «спирин» – латинское название растения *Spiraea ulmaria* (Таволга вязолистная), источник салициловой кислоты [26]. В середине прошлого века L. Craven было выдвинуто предположение о возможном предотвращении коронарного и церебрального тромбоза на фоне аспирина [19]. В 1970-х гг. J. Vane описал механизм действия аспирина, заключающийся в блокировании синтеза простагландинов [42]. Идея о том, что именно

малые дозы аспирина являются наиболее эффективными в профилактике ишемического инсульта, была клинически реализована группой исследователей под руководством З.А. Суслиной в Научном центре неврологии (в то время – НИИ неврологии АМН СССР) практически одновременно с мировой наукой [7].

Большое число клинических исследований было посвящено как первичной, так и вторичной профилактике ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) с помощью аспирина [4, 17], однако эффективность такого рода профилактики стала в последнее время объектом критики, связанной с возможной «резистентностью» к аспирину и/или выраженной вариабельностью терапевтического ответа на него.

Прежде чем переходить к оценке этого явления, остановимся кратко на текущих рекомендациях по приему аспирина в разных странах (США, Европа, РФ) (табл. 1).

По результатам многоцентровых исследований эффективность АСК в отношении большинства сердечно-сосу-

таблица 1: Рекомендации по назначению аспирина в контексте профилактики и лечения ишемического инсульта.

	Россия <sup>1</sup>	Европа ESO <sup>23</sup>	США	
			АНА <sup>31</sup>	АССП <sup>38</sup>
Первичная профилактика инсульта	При неклапанной фибрилляции предсердий (<65 лет без факторов риска)	В низких дозах – для пациентов с асимптомным каротидным атеросклерозом (>50%)	При 10-летнем риске ССО ≥10%; 81 мг в сут (или 100 мг через день) может быть показано женщинам с высоким риском ССО; пациентам с асимптомным каротидным атеросклерозом <sup>37</sup>	75–100 мг лицам 50 лет и старше
Острый период инсульта	150–300 мг в течение 48 ч от начала ИИ или по 1 мг/кг в сут; через 24 ч после проведения тромболитической терапии	160–325 мг в течение 48 ч от начала ИИ; через 24 ч после проведения фибринолитической терапии	325 мг в течение 24–48 ч от начала ИИ; через 24 ч после проведения фибринолитической терапии	160–325 мг в течение 48 ч от начала ИИ
Вторичная профилактика	75–160 мг в сут	Монотерапия аспирином*	50–325 мг в сут	75–100 мг в сут

Примечания: ESO – European Stroke Organisation; АНА – American Heart Association; АССП – American College of Chest Physicians; ИИ – ишемический инсульт; ССО – сердечно-сосудистые осложнения.  
\* – предпочтительна комбинация аспирина с дипиридамолом длительного высвобождения.

дистых заболеваний варьирует в широком диапазоне доз (30–1500 мг/сут), однако уже при использовании малых доз (75–100 мг/сут) развивается оптимальный антитромбоцитарный эффект [8].

### Метаболизм и механизм действия аспирина

Аспирин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта путем пассивной диффузии, и в течение 30–40 мин после приема в крови достигается его максимальная концентрация (только для форм с немедленным высвобождением). Биодоступность АСК составляет 40–50%, а период полувыведения – 15–20 мин [40]. Первоначальное взаимодействие аспирина с тромбоцитами происходит в системе воротной вены печени, причем, несмотря на короткое время полувыведения, происходит перманентная инактивация тромбоцита. На клеточном уровне аспирин инактивирует циклооксигеназную (COX) активность синтазы-1 простагландина H (PGH), или COX-1, и синтазы-2 (COX-2). Таким образом, затрагивается процесс превращения арахидоновой кислоты в PGH<sub>2</sub>, а также некоторые другие биохимические реакции: синтез таких биоактивных простаноидов, как тромбоксана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) – вазоконстриктора, активатора миграции гладкомышечных клеток, проатерогенного и проагрегантного агента, и простаглицина (PGI<sub>2</sub>), обладающего противоположными TxA<sub>2</sub> эффектами. В тромбоцитах синтезируется TxA<sub>2</sub>, а сосудистый эндотелий продуцирует PGI<sub>2</sub>. Баланс между этими физиологическими антагонистами представляется важной составляющей для обеспечения адекватного тока крови по сосудистому руслу. Молекулярный механизм действия аспирина заключается в инактивации COX путем ацетилирования остатка серина – Ser529 на ферменте COX-1 и Ser516 – на COX-2 [20].

### Определение аспиринорезистентности

Резистентность к аспирину возможно определить как лабораторный или клинический феномен [30]. «Лабораторная резистентность» к антитромбоцитарным лекарствам определяется как недостаточное блокирование остаточной реактивности тромбоцитов (в частности, ассоциированной с продуцируемым TxA<sub>2</sub>), несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств [5]. Клиническая же резистентность представляет развитие на фоне приема аспирина атеротромботических событий – последнее можно отнести также к понятию «клинического неуспеха терапии аспирином».

Распространенность этого явления варьирует в достаточно широких пределах (от 2% до 43%) [36], и связано это в первую очередь с отсутствием общепринятой методики оценки указанного состояния и широкой вариабельностью и малой воспроизводимостью результатов. Несмотря на это, считается, что аспиринорезистентность ассоциирована с ухудшением клинического прогноза заболевания. Так, данные исследований HOPE и CHARISMA продемонстрировали, что более высокие уровни 11-дегидро-тромбоксана B<sub>2</sub> в моче (метаболита TxA<sub>2</sub> и потенциального биомаркера нечувствительности к аспирину) соответствовали повышенному риску развития сердечно-сосудистых катастроф [21, 22]. В метаанализе данных 2930 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выявлено повышение отношения рисков (odds ratio – OR) развития сосудистых осложнений (OR 2,95, 95% CI 3,08–4,80), смерти (OR 5,99, 95% CI 2,28–15,72) и острого коронарного синдрома (OR

4,06, 95% CI 2,96–5,56) у больных, являвшихся по результатам ряда методик нечувствительными к аспирину [33].

В настоящее время наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину признаны: усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, приводящих к ингибированию синтеза простаглицина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана A<sub>2</sub> [27]; низкая приверженность пациентов к лечению аспирином (у 2% пациентов) [38] или неадекватность его дозировки; полиморфизм гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспириночувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента [29]; полиморфизм гена гликопротеина GP IIb/IIIa, обуславливающий синтез гликопротеинов с повышенным средством к фибриногену [15]; дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности фактора Виллебранда и снижением уровня простаглицина [6]; гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов и ухудшающая чувствительность гликопротеиновых рецепторов. Совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина также может приводить к уменьшению антиагрегантного эффекта последнего, поскольку НПВП конкурируют за место ацетилирования серина в ферменте циклооксигеназы I-го типа, тем самым препятствуя реализации механизма действия АСК.

В результате интенсивных исследований прошедшего десятилетия в число возможных причин аспиринорезистентности вошел метаболический синдром (МС). У большей части больных с МС и ЦВЗ отмечаются выраженные нарушения гемореологии и гемостаза и в первую очередь повышение значения агрегационной активности тромбоцитов при воздействии различных индукторов [12]. При этом наличие МС значимо влияет на тромбоцитарное звено гемостаза независимо от стадии ЦВЗ – как при острых нарушениях мозгового кровообращения [3], так и при хронических ЦВЗ [11]. Стоит отметить, что до 30% пациентов с МС являются нечувствительными к аспирину [41]. Одной из возможных причин развития аспиринорезистентности на фоне хронической гипергликемии является интенсификация гликирования тромбоцитарных белков и факторов свертывания, которые могут вмешиваться в процессы ацетилирования и, таким образом, приводить к неадекватному антиагрегационному эффекту аспирина [16]. Отмечена и тесная связь снижения чувствительности к АСК с нарушениями липидного обмена: у пациентов с аспиринорезистентностью чаще наблюдались более высокие уровни триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности [32]. До 69% пациентов с гиперлипидемией имеют признаки аспиринорезистентности [25]. Предполагается, что у пациентов с МС гиперхолестеринемия приводит к увеличению «ригидности» тромбоцитарной мембраны и ухудшению чувствительности гликопротеиновых рецепторов, одним из проявлений чего может являться снижение чувствительности к аспирину [18].

### Диагностика аспиринорезистентности

В настоящее время существует широкий набор разнообразных методик определения лабораторного ответа на терапию препаратами АСК (табл. 2). В одних тестах используется сложное, дорогостоящее оборудование, требующее высокоспециализированных навыков у оператора, в то время как ряд других мето-

таблица 2: Сравнение существующих методик оценки функции тромбоцитов [35].

Методика	Принцип действия	Преимущества	Недостатки
Определение плазменной концентрации $\text{TxB}_2$	Оценка уровня основного метаболита $\text{TxA}_2$ после агрегации обогащенной тромбоцитами плазмы	Необходимо небольшое количество крови	Возможны артефакты. Нелинейная зависимость от $\text{TxA}_2$ -индуцированной агрегации тромбоцитов
Определение 11-дегидро- $\text{TxB}_2$ в моче	Оценка уровня основного метаболита $\text{TxA}_2$ в моче	Неинвазивная методика. Определение общей активности $\text{TxA}_2$	Не дифференцирует не-тромбоцитарные источники $\text{TxA}_2$ . Неизвестна корреляция с <i>in vivo</i> функцией тромбоцитов
Световая агрегометрия	Измерение потока света, проходящего через обогащенную тромбоцитами плазму, после введения индукторов	«Золотой» стандарт определения агрегации тромбоцитов	Ресурсоемкий и затратный метод. Требуется большое количество крови. Нефизиологическая среда для тромбоцитов
VerifyNow® Aspirin (Accumetrics Inc., США)	Агглютинация тромбоцитов на лунки, покрытые фибриногеном, после введения индукторов	Экспресс-диагностика	Дорогостоящая методика
PFA-100® (Siemens, США)	Формирование тромбоцитарного сгустка из цельной крови на мембране, покрытой индукторами	Экспресс-диагностика. Легка в применении. Включает элемент движения крови	Большое число пациентов оказывается нечувствительными к аспирину при применении данного метода. Слабый уровень корреляции с другими методами. Чувствителен к другим факторам: гематокриту, уровню фактора фон Виллебранда, числу тромбоцитов
Агрегометрия цельной крови	Определение импеданса между электродами, погруженными в цельную кровь с индукторами	Физиологическая среда для тромбоцитов	Ресурсоемкий и затратный метод. Возможны артефакты из-за гемолиза
Потоковая цитометрия	Флюоресцентное определение маркеров активации тромбоцитов (напр., P-селектина) и конформационных изменений тромбоцитарных гликопротеинов	Необходимо небольшое количество крови. Фиксация образцов позволяет отправлять данные в основную лабораторию для тщательного анализа	Ресурсоемкий и затратный метод. Дорогостоящий. Требуется высокоспециализированное оборудование и подготовленные специалисты
Impact-R® (DiaMed, Швейцария)	Мониторинг адгезии тромбоцитов к полистиреновой поверхности, покрытой белками плазмы крови	Необходимо небольшое количество крови	Слабый уровень корреляции с другими методами

дов разработан для экспресс-исследования функции тромбоцитов. Несмотря на то что некоторые методики анализируют гемостаз в общем, большинство тестов направлено на определение конкретного процесса – от адгезии тромбоцитов до их активации, секреции ими медиаторов и агрегации.

Часть методик используют для исследования цельную кровь (например, агрегометрия цельной крови, анализатор функции тромбоцитов – 100 [Platelet Function Analyser-100 (PFA-100®; Siemens, США)], VerifyNow® Aspirin (Accumetrics Inc., США), Impact-R® (DiaMed, Швейцария), а также потоковая цитометрия), в то же время для других тестов требуется некоторая подготовка образцов крови (световая агрегометрия, определение плазменной концентрации тромбоксана  $\text{B}_2$  [ $\text{TxB}_2$ ]); небольшое число исследований выполняется с использованием в качестве биологического материала мочи (измерение уровня метаболита  $\text{TxB}_2$  – 11-дегидро- $\text{TxB}_2$ ).

В 2001 г. в Научном центре неврологии была разработана достаточно эффективная модель тромбоцитарной тест-системы с исследованием агрегационных характеристик для определения индивидуальной чувствительности больного к воздействию препаратов в условиях *in vitro* [2]. При помощи этой методики было установлено, что эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов (на 50% и бо-

лее от исходного уровня) при помощи аспирина отмечается лишь в половине случаев, а у 20% пациентов возможен парадоксальный проагрегантный эффект.

Высокая вариабельность значений агрегации тромбоцитов при использовании различных методик является одной из основных причин поиска альтернативных способов оценки индивидуального риска толерантности к антитромботической терапии.

### Резистентность к аспирину и генетические факторы

Успехи молекулярно-генетических методов исследования явились залогом формирования нового направления – фармакогеномики, изучающей зависимость терапевтического ответа на лекарственные препараты от генетических альтераций. Показано, что резистентность к аспирину в достаточной степени зависит от полиморфизмов ряда генов, основным из которых является ген циклооксигеназы-1. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) этого гена –C50T, –A842G и –A1676G влияют на экспрессию гена COX-1 и его биологическую активность, таким образом изменяя взаимодействие продукта гена и аспирина [24]. Выявлена ассоциация между повышенным уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и наличием полиморфизма A842G в гене ЦОГ 1 (COX-1) у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом сонных

артерий, что позволяет предположить наличие «лабораторной резистентности» к проводимой антиагрегантной терапии аспирином у носителей мутантных аллелей [13]. Характерно и влияние указанного полиморфизма на собственно прогрессирование каротидного атеросклероза — показано, что полиморфный вариант А-842G гена COX-1 в 3 раза чаще встречается у пациентов с верифицированным прогрессированием каротидного атеросклероза по сравнению с лицами с отсутствием ультразвуковых признаков его нарастания [14]. Также продемонстрировано, что аллель 807T гена GPIa может быть фактором риска аспиринорезистентности [44]. SNP в гене пуринорецептора-1 P2Y<sub>1</sub> к АДФ (P2Y<sub>1</sub>) также ассоциирован с толерантностью к АСК, а генотип 1622GG может снижать эффективность приема аспирина у здоровых лиц и, таким образом, быть одним из патогенетических звеньев аспиринорезистентности [34].

В проведенном в 2013 г. метаанализе повышенный риск резистентности к аспирину ассоциирован с носительством значимых полиморфизмов в генах COX-2 и ITGAB2 — гена тромбоцитарного рецептора к коллагену, играющего важную роль в процессах адгезии тромбоцитов [4].

### Преодоление резистентности к аспирину

Высокая вариабельность и неоднозначность критериев резистентности к аспирину определяют широкий разброс в количестве пациентов, которые по данным разных авторов являются нечувствительными к АСК. Частота резистентности к антиагрегантам отличается в зависимости от используемой авторами тест-системы. Кроме того, существует физиологическая вариабельность ответа тромбоцитов на индукторы тромбообразования вне зависимости от назначения антиагреганта. Оптимальная степень ингибирования агрегационной активности тромбоцитов может отличаться в зависимости от клинической ситуации (коронарный атеросклероз, атеросклероз магистральных артерий головы и т.д.). Все это, однако, не должно явиться препятствием для поиска наиболее оптимальной терапевтической тактики в каждом конкретном случае.

Так, одним из путей преодоления резистентности к аспирину может явиться улучшение мембранных характеристик тромбоцитов с помощью веществ мембранотропного действия, в частности, эйконола ( $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты). Сотрудниками Научного центра неврологии было отмечено восстановление адекватной реактивности тромбоцитов к основным антиагрегантам после

4-месячного курса лечения этим препаратом больных с ЦВЗ, ранее резистентных к антитромбоцитарной терапии [9].

Тот факт, что дисфункция эндотелия также имеет значение в формировании резистентности тромбоцитов к антиагрегантам, делает рациональным поиск препаратов, уменьшающих ее выраженность, с целью коррекции невосприимчивости к терапии антиагрегантами и повышения эффективности профилактики повторных тромбоэмболических сосудистых событий. Разработка и внедрение новых антитромбоцитарных препаратов (или их сочетания) с иными механизмами действия — еще одно из возможных направлений преодоления резистентности тромбоцитов.

Следует отметить, что во всех исследованиях, в которых изучалась связь между лабораторной резистентностью к антиагрегантам и частотой повторных сосудистых катастроф, число тромбоэмболических событий на фоне антиагрегантной терапии было небольшим. Вариабельность частоты резистентности к антиагрегантам зависит от используемой тест-системы, поэтому на сегодняшний день определение индивидуальной чувствительности и смена антиагреганта в связи с его лабораторной резистентностью ограничены только рамками научных исследований [10]. Подобный постулат отражает, прежде всего, отсутствие четкого определения резистентности к антиагрегантам (как клинической, так и лабораторной), а также стандартизации методов анализа агрегационной активности тромбоцитов в различных лабораториях. Совокупность мировых и собственных данных позволяет считать целесообразным мониторинг агрегационной активности тромбоцитов при подборе антиагреганта и его дозы. Безусловно, назначать тот или иной антиагрегант пациентам с ЦВЗ необходимо как в соответствии с международными рекомендациями, так и с учетом индивидуальных особенностей пациента, принимая во внимание возможное развитие резистентности к антитромбоцитарному препарату.

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

### Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2008.
2. Ионов В.Г., Суслина З.А., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов *in vitro*. Патент на изобретение № 2188419.
3. Орлов С.В., Домашенко М.А., Костырева М.В., Танащян М.М. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическими инсультами на фоне метаболического синдрома. Клинич. медицина 2007; 1: 40–44.
4. Пирадов М.А. Антиагрегантная терапия в профилактике повторных ишемических инсультов. Русский медицинский журнал 2003;11 (12): 696–698.

5. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., Медицина, 2005.
6. Суслина З.А. Ишемические нарушения мозгового кровообращения и система простаноидов (клинико-биохимическое исследование). Дис. ... докт. мед. наук. М., 1990, 339 с.
7. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. Антиагрегационное действие и клинический эффект малых доз аспирина при лечении больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии. Клинич. медицина 1983; 9: 51.
8. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионов В.Г. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового крово-

- обращения – новые аспекты действия. Лечение нервных болезней 2002; 3(3): 19–24.
9. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. М, 2009.
  10. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Вестник Российской Академии медицинских наук 2011; 7: 3–8.
  11. Танащян М.М., Ионова В.Г., Орлов С.В. и др. Хронические цереброваскулярные заболевания, метаболический синдром и состояние систем гемореологии и гемостаза. Терапевт. архив 2010; 10: 19–24.
  12. Танащян М.М., Орлов С.В., Домашенко М.А., Ионова В.Г. Метаболический синдром и ишемический инсульт. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2007; 1 (3): 5–11.
  13. Танащян М.М., Хамидова З.М., Ионова В.Г. и др. Способ выявления резистентности к антиагрегантным препаратам у больных с прогрессирующим церебральным атеросклерозом. Патент на изобретение № 2012106483/15 (009859).
  14. Хамидова З.М. Цереброваскулярная патология: гемореологические и генетические факторы прогрессирования. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013.
  15. Andrioli G. et al. Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A2 in subjects with PI (A2) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa). Br. J. Haematol. 2000; 110: 911–918.
  16. Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in type 2 diabetes mellitus. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007; 14: 124–131.
  17. Bousser M.G., Amarenco P., Chamorro A. et al. PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2011; 377 (9782): 2013–2022.
  18. Calkin A.C., Drew B.G., Ono A. et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux. Circulation 2009; 120 (21): 2095–2104.
  19. Craven L.L. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. Miss Valley Med J. 1956; 78 (5): 213–215.
  20. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. The New England Journal of Medicine 2007; 357 (24): 2482–2494.
  21. Eikelboom J.W. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction: stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105 (14): 1650–1655.
  22. Eikelboom J.W. et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. Circulation 2008; 118 (17): 1705–1712.
  23. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis. 2008; 25 (5): 457–507.
  24. Fan L., Cao J., Liu L. et al. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. Gerontology 2013; 59: 122–131.
  25. Friend M., Vucenik I., Miller M. Research pointers: Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. BMJ 2003; 326 (7380): 82–83.
  26. Gorelick P.B. North American perspective of antiplatelet agents. In: Barnett HJM, Bogousslavsky J, Meldrum H, editors. Advances in Neurology: Ischemic Stroke. Vol. 92. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 281–291.
  27. Grotemeyer K. et al. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. Thromb. Res. 1993; 71: 397–403.
  28. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): 7S–47S.
  29. Halushka M. et al. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. Clin. Pharmacol. Ther. 2003; 73: 122–130.
  30. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. The Lancet 2006; 367 (9510): 606–617.
  31. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke 2013; 44 (3): 870–947.
  32. Karepov V., Tolpina G., Kuliczowski W., Serebrany V. Plasma triglycerides as predictors of platelet responsiveness to aspirin in patients after first ischemic stroke. Cerebrovasc Dis. 2008; 26 (3): 272–276.
  33. Krasopoulos G. et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336 (7637): 195–198.
  34. Lordkipanidze M., Diodati J.G., Palisaitis D.A. et al. Genetic determinants of response to aspirin: appraisal of 4 candidate genes. Thromb Res. 2011; 128: 47–53.
  35. Lordkipanidze M. Advances in monitoring of aspirin therapy. Platelets 2012; 23 (7): 526–536 (адаптировано).
  36. Macchi L., Sorel N., Christiaens L. Aspirin resistance: definitions, mechanisms, prevalence, and clinical significance. Curr Pharm Des. 2006; 12 (2): 251–258.
  37. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke. 2014 Dec; 45 (12): 3754–3832.
  38. Michelson A. et al. Resistance to antiplatelet drugs. Eur. Heart J. 2006; 8(suppl. G): 53–58.
  39. Michelson A.D. et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J. Thromb. Haemost. 2005; 3: 1309–1311.
  40. Patrono C., Garcia Rodriguez L.A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. The New England Journal of Medicine 2005; 353; 22: 2373–2383.
  41. Paul R., Banerjee A.K., Guha S. et al. Study of platelet aggregation in acute coronary syndrome with special reference to metabolic syndrome. Int J Appl Basic Med Res. 2013; 3 (2): 117–121.
  42. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971; 231 (25): 232–235.
  43. Weisman S.M., Rabe C.S. Aspirin: new tricks for an old drug. Primary Care Reports 1998; 4: 239–246.
  44. Weng Z., Li X., Li Y. et al. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. PLoS One 2013; 8: e78093.

## Aspirin resistance: clinical and molecular genetic evaluation techniques

M.M. Tanashyan, M.A. Domashenko, A.A. Raskurazhev

*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

**Keywords:** stroke prevention, aspirin resistance, platelet aggregation, cerebrovascular pathology.

The article discusses the issues related to the personalization of preventive measures for ischemic stroke, in particular those associated with resistance to one of the most common anti-platelet drugs, aspirin. A brief historical note on investigation of acetylsalicylic acid is provided. The paper addresses the issue of etiological factors and epidemiology of aspirin resistance. An

analysis and comparison of various techniques for evaluation of this phenomenon are performed. Separately, a molecular genetic aspect of the pathology is considered. In conclusion, the recommendations for overcoming tolerance to aspirin therapy are provided.

**Контактный адрес:** Раскуражев Антон Алексеевич – канд. мед. наук, врач-невролог 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-05; e-mail: rasckey@live.com;

Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН;

Домашенко М.А. – ст. науч. сотр. 2-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.