

**ФЕНОМЕН АСПИРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ****Кострова Н.П., Шепелева О.И., Антипова В.Н., Мякушин С.С., Малышева А.О.***ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: mrsu@mrsu.ru*

Феномен аспиринорезистентности представляет собой актуальную проблему в сосудистой патологии. Он связан с недостаточной эффективностью ацетилсалициловой кислоты в подавлении тромбообразования, особенно с повышением риска вторичных сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ишемическим инсультом и инфарктом миокарда в анамнезе. Целями данной работы являлись определение ключевых механизмов, лежащих в основе аспиринорезистентности, выявление ее клинических и фармакологических аспектов, а также определение возможности обосновать значимость персонализированного подхода в антиагрегантной терапии для повышения ее эффективности и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Представленная в обзоре научная литература включает в себя 30 из 142 проанализированных отечественных и зарубежных публикаций за последние 23 года, отобранных в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru. Приведенные данные свидетельствуют о влиянии на возникновение аспиринорезистентности ряда факторов, таких как генетические (полиморфизм генов циклооксигеназы), патофизиологические (хронические воспалительные заболевания) и фармакологические (лекарственные взаимодействия). Зафиксирована распространенность аспиринорезистентности в группе пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, однако статистически значимая связь между аспиринорезистентностью и конкретным сопутствующим лекарственным препаратом не была выявлена. В группе пациентов с инфарктами и/или инсультами в анамнезе, не принимавших препарат с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых происшествий, риск их возникновения значимо выше, чем в группе пациентов, принимающих препарат в целях профилактики. Отдельные авторы отмечают бóльшую распространенность аспиринорезистентности среди мужчин пожилого возраста с историей сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, предложена гипотеза влияния факторов патогенеза ишемической болезни сердца на микроструктуру тромбоцитов (провоцирование их вакуолизации, микроклазматоза псевдоподий, кальцификации и апоптоза), что впоследствии может стать причиной развития аспиринорезистентности. На основании проведенного анализа подчеркнута необходимость дальнейших исследований, направленных на разработку персонализированных подходов к антиагрегантной терапии с целью минимизации неблагоприятных клинических исходов у пациентов с высоким риском тромбообразования.

Ключевые слова: аспиринорезистентность, венозные тромбоэмболические осложнения, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, сосудистые заболевания.

**THE PHENOMENON OF ASPIRIN RESISTANCE****Kostrova N.P., Shepeleva O.I., Antipova V.N., Myakushin S.S., Malysheva A.O.***Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: mrsu@mrsu.ru*

The phenomenon of aspirin resistance is an urgent problem in vascular pathology. It is associated with insufficient efficacy of acetylsalicylic acid in inhibiting thrombosis, especially with increased risk of secondary cardiovascular accidents in patients with ischemic stroke and myocardial infarction in anamnesis. The aim of this work was to determine the key mechanisms underlying aspirin resistance, to identify its clinical and pharmacological aspects, and to be able to substantiate the significance of a personalized approach in antiplatelet therapy to improve its efficacy and reduce the risk of cardiovascular complications. The scientific literature presented in the review includes 30 out of 142 analyzed domestic and foreign publications mainly for the last five years, selected in PubMed, Scopus, eLibrary.ru databases. The presented data indicate the influence of a number of factors on the occurrence of aspirin resistance, such as genetic (polymorphism of cyclooxygenase genes), pathophysiological (chronic inflammatory diseases) and pharmacological (drug interactions). The prevalence of aspirin resistance in the group of patients taking acetylsalicylic acid has been recorded, but no statistically significant association between aspirin resistance and a specific concomitant drug has been found. With regard to patients with a history of heart attacks and/ or strokes, the risk of recurrent cardiovascular events is significantly increased among the group not taking the drug for the prevention of recurrent cardiovascular events. Individual authors have noted a greater prevalence of aspirin resistance among elderly men with a history of cardiovascular disease. Besides, the hypothesis of influence of factors of pathogenesis of ischemic heart disease on platelet microstructure (provoking their vacuolization, microclasmatosis of pseudopodia, calcification and apoptosis), which in consequence may cause the development of aspirin resistance, has been proposed. Based on the analysis,

**the need for further studies aimed at the development of personalized approaches to antiplatelet therapy to minimize adverse clinical outcomes in patients at high risk of thrombosis is emphasized.**

Keywords: aspirin resistance, venous thromboembolic complications, ischemic heart disease, ischemic stroke, vascular diseases.

## **Введение**

Ацетилсалициловая кислота (АСК), широко применяемая в мире с XIX века, долгое время считалась универсальным лекарством. В XX веке было установлено, что ее противовоспалительное действие обусловлено результатом ингибирования циклооксигеназы – фермента, участвующего в синтезе простагландинов. Впоследствии АСК доказала свою ценность в качестве средства вторичной профилактики, то есть для предотвращения повторного возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда или инсульт.

АСК занимает ведущее положение среди антиагрегантов, применяемых в клинической практике для предупреждения и терапии патологий сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемический инсульт. Ее механизм действия основан на ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что приводит к снижению синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> – агрегационного агента, способствующего тромбообразованию.

Несмотря на эффективность АСК в предотвращении тромбозов при ИБС, у значительной части пациентов наблюдается резистентность к препарату, проявляющаяся в недостаточном ответе тромбоцитов на АСК. Это приводит к риску развития острого инфаркта миокарда, тромбозов коронарных стентов и шунтов, несмотря на прием препарата [1].

Механизмы резистентности к АСК при ИБС остаются не до конца изученными. Отсутствие единой методики определения аспиринорезистентности (АР) затрудняет проведение сравнительных исследований и обуславливает широкий разброс данных о распространенности явления – от 8 до 45% [2]. По данным Н. Khan и соавторов, до 60% пациентов не демонстрируют ожидаемого терапевтического эффекта [3]. Исследования Н. Khan и соавторов однозначно указывают на значительное увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с резистентностью к АСК по сравнению с пациентами, демонстрирующими чувствительность к этому лекарственному средству [4]. Повышение риска может достигать тройного значения. Данные согласуются с результатами других исследований, показывающих рост вероятности возникновения инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и смертности у пациентов с резистентностью к АСК [5].

**Цель исследования.** Определить ключевые механизмы, лежащие в основе аспиринорезистентности, выявить ее клинические и фармакологические аспекты, а также

обосновать значимость персонализированного подхода в антиагрегантной терапии для повышения ее эффективности и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

### **Материалы и методы исследования**

При подготовке литературного обзора авторы руководствовались современными принципами подготовки обзоров [6]. В основе обзора лежат результаты анализа научной литературы, опубликованной в отечественных и зарубежных изданиях преимущественно за последние 23 года. Поиск проводился в электронных базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru с использованием ключевых слов: «аспиринорезистентность», «синдром отмены аспирина», «ишемическая болезнь сердца», «ишемический инсульт», «АСК», «антиагрегантная терапия». Для обзора были проанализированы 60 источников, из которых в научную работу были включены 29 оригинальных исследований, обзоров, метаанализов и клинических руководств, посвященных изучению АР, ее клинических проявлений и влияния на эффективность аспирина в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

АСК применяют как первичное средство в борьбе с сердечно-сосудистыми проблемами, чтобы уменьшить вероятность развития инфаркта миокарда и инсульта у людей, имеющих повышенный риск таких состояний. Рекомендации по ее применению основаны на данных клинических исследований, показывающих, что низкие дозы АСК уменьшают агрегацию тромбоцитов и, соответственно, вероятность тромбообразования. Однако использование АСК должно быть обосновано, поскольку она может увеличивать риск желудочно-кишечных кровотечений. Данные по профилактическому использованию АСК представлены на рисунке 1 [7].

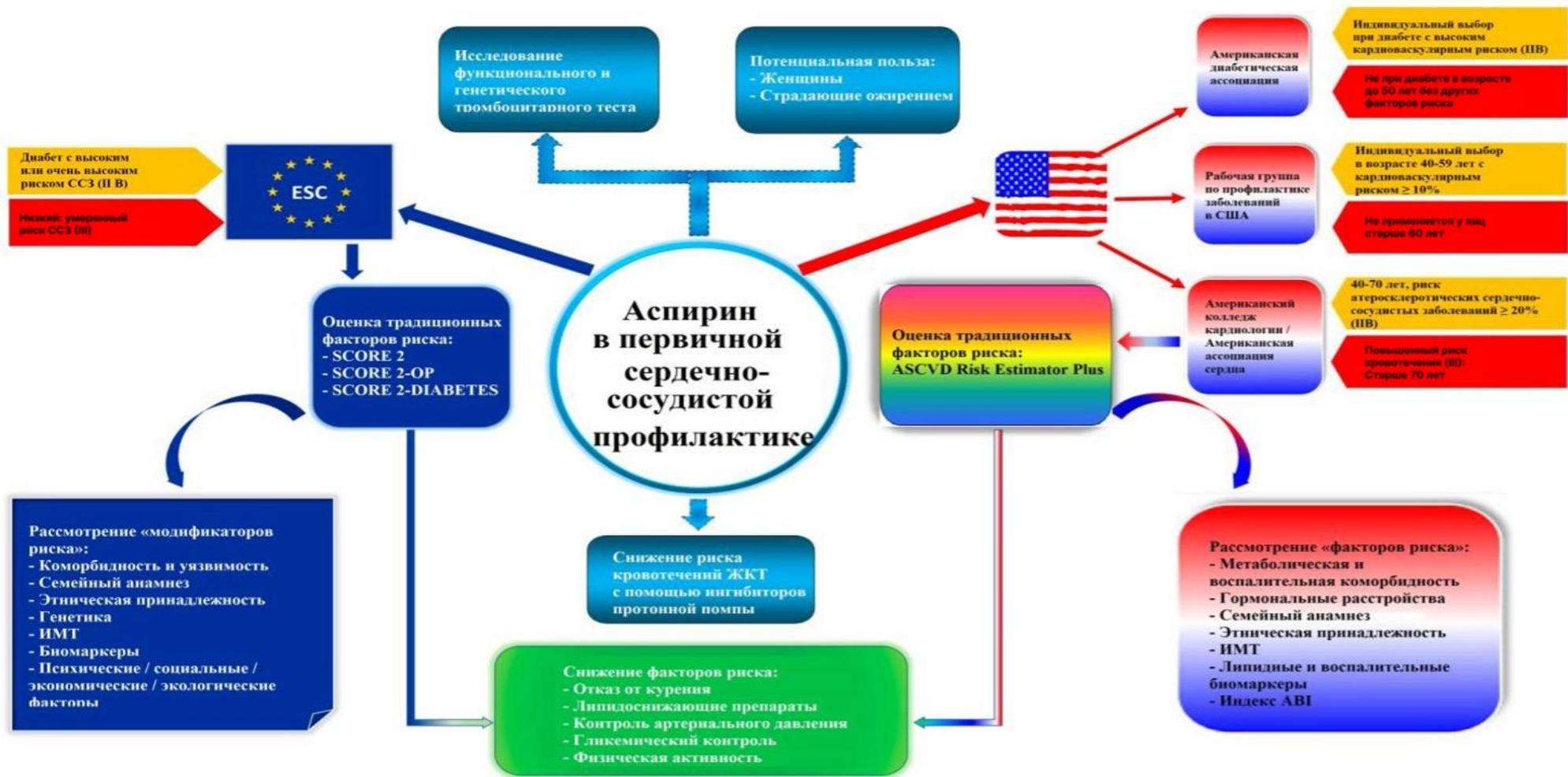


Рис. 1. АСК в первичной сердечно-сосудистой профилактике: современные данные и рекомендации. Составлено авторами по [7]

Аспириновая резистентность подразделяется на лабораторную и клиническую.

В контексте лабораторных исследований феномен резистентности к аспирину проявляется в отсутствии ингибирования синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах. Следствием данного феномена представляется неэффективность аспирина в тестах, направленных на оценку функциональной активности тромбоцитов (например, агрегацию). Она может быть обусловлена различными механизмами [8].

Фармакокинетическая резистентность проявляется в том, что, несмотря на то, что АСК в условиях *in vitro* полностью ингибирует агрегацию тромбоцитов и подавляет синтез тромбоксана, при пероральном введении ее действие оказывается недостаточным для полного блокирования образования тромбоксана. Фармакодинамическая резистентность указывает на то, что АСК не обладает способностью эффективно блокировать как агрегацию тромбоцитов, так и синтез тромбоксана ни в условиях *in vitro*, ни в процессе перорального приема. Существует явление псевдорезистентности, при котором АСК не демонстрирует способности к подавлению агрегации тромбоцитов в условиях лабораторного эксперимента, в то время как синтез тромбоксана оказывается полностью заблокированным.

Клиническая резистентность же выражается в неспособности аспирина предотвращать клинические атеротромбоэмболические ишемические события у пациентов, принимающих АСК. Более точным термином для описания последнего явления является «неэффективность лечения аспирином», поскольку оно может быть обусловлено не только резистентностью к аспирину, но и другими факторами [9].

Существует ряд факторов, которые вносят определенный вклад в развитие АР. В частности, это могут быть генетические факторы. Полиморфизмы генов, кодирующих ЦОГ и другие молекулы, участвующие в гемостазе, оказывают влияние на реакцию организма на АСК. Например, полиморфизм в гене ЦОГ-1 и в гене гликопротеина GP IIb/IIIa может привести к снижению чувствительности к аспирину [10, 11]. Значение имеют и патофизиологические состояния – хронические воспалительные заболевания, включая диабет и ожирение, меняют функциональное состояние тромбоцитов, повышая их реактивность [12, 13]. Играть роль также лекарственные взаимодействия: некоторые препараты снижают эффективность аспирина, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые также ингибируют ЦОГ [14]. Люди, страдающие от избыточного количества тромбоцитов в крови, могут столкнуться со снижением эффективности препаратов, таких как АСК [15].

Анализ предрасполагающих факторов и частоты возникновения АР выявляет значительные различия между отдельными исследованиями. Это указывает на то, что данные показатели подвержены влиянию множества переменных, что объясняет их изменчивость и непостоянство в разных исследовательских работах.

В исследовании S. Ghorbani-Shirkouhi и соавторов была предпринята попытка определить уровень распространенности АР и сопутствующих факторов в группе пациентов, которые принимали АСК с целью первичной профилактики сосудистых расстройств [16]. Средний возраст испытуемых составил  $62 \pm 11,75$  года (39–90 лет), из них 41% мужчин, 51% женщин. В исследование были включены участники, не имеющие ранее зарегистрированных сосудистых заболеваний и ежедневно применяющие перорально в дозе 80 мг аспирина в течение как минимум одного месяца. Оценка аспиринорезистентности проводилась по уровню тромбоксана В2 в моче. По результатам исследования распространенность АР составила 9,8%. Несмотря на стандартную дозу аспирина для первичной профилактики ССЗ, у части пациентов была обнаружена резистентность к препарату, связанная с возрастом и географическим регионом.

Прерывание приема антитромбоцитарных препаратов, таких как АСК, без постепенного снижения дозы может спровоцировать так называемый рикошетный эффект, который характеризуется увеличением активности тромбообразования. Прекращение приема АСК приводит к восстановлению функции тромбоцитов, избыточному синтезу тромбоксана А2 и снижению фибринолитической активности. «Рикошетный синдром» повышает риск острого коронарного синдрома, нарушений мозгового кровообращения и сверхпоздних тромбозов стентов [17]. Независимые исследования G.G.L. Biondi-Zoccai и соавторов, направленные на выявление связи с прекращением приема аспирина или несоблюдением режима приема аспирина среди 50 279 пациентов с риском развития ишемической болезни сердца, показали 3-кратное увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений после отмены АСК. У пациентов со стентами риск возрастал еще значительно. В среднем нежелательные события развивались в течение 10–12 дней после прекращения приема АСК [18].

После отмены АСК восстановление синтеза тромбоксана А2 (ТХА2) происходит быстрее, чем предсказывает скорость обновления тромбоцитов. Это объясняется тем, что степень подавления активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) в тромбоцитах, измеряемая по выработке тромбоксана В2 (ТХВ2) в крови, нелинейно связана с ингибированием синтеза ТХА2. Для полного подавления функции тромбоцитов, зависящей от ТХА2, требуется ингибирование ЦОГ-1 более чем на 97%. Даже незначительное восстановление активности ЦОГ-1, которое может наблюдаться уже через 23 дня после отмены аспирина, может восстановить агрегационную функцию тромбоцитов. Это имеет особую значимость для определения времени отмены аспирина перед операцией, чтобы избежать риска тромбоза, что отображается в исследовании С. Patrono [19].

Ишемический инсульт – одна из основных причин инвалидности и смертности во всем мире. Исследования М. Rasiaconi и соавторов по изучению действия клопидогрела и аспирина

при вторичной профилактике у пациентов с недавним ишемическим инсультом в течение 12 месяцев показывают, что АСК может снижать риск повторного инсульта [20]. Терапия АСК оказывает существенное влияние на снижение сердечно-сосудистых рисков. Она связана с сокращением случаев нелетального инфаркта миокарда на 34%, нелетального инсульта на 25% и общей смертности на 18% [21]. Однако у пациентов с АР эти эффекты могут быть значительно снижены. Исследования N. Zhang и соавторов подтверждают данный результат [22]. Аналогичные результаты были получены в других исследованиях, где АР в острой фазе связывали с ранними рентгенологическими признаками, такими как новые ишемические повреждения [23]. Исследования [24] и [25] свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых событий у пациентов с АР по сравнению с пациентами, чувствительными к аспирину. Исследование G. Krasopoulos показало, что люди, страдающие артериальной гипертензией, сталкиваются с более высокой вероятностью возникновения тяжелых сердечно-сосудистых расстройств в будущем [26]. В публикации, которую представили Y. Jing и соавторы, содержится подтверждение гипотезы о том, что артериальная гипертензия может служить фактором риска повышения смертности среди пациентов, переживших ишемический инсульт [27]. Исследование авторов Е. Личкова и соавторов продемонстрировало, что резистентность к АСК чаще встречается у лиц мужского пола пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты с АР к АСК также имеют повышенный риск повторного инсульта по сравнению с пациентами, чувствительными к препарату [28].

Факторы риска ИБС оказывают влияние на клетки крови, в частности на тромбоциты, вызывая их апоптоз и кальцификацию. Эти процессы способствуют развитию резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Определение функции тромбоцитов является важным методом оценки клинического прогноза пациентов с АР. В исследовании Y.H. Кууак и соавторов было изучено влияние факторов риска ИБС на ультраструктурные изменения тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) для выявления причин резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Были выявлены значительные различия в ультраструктуре тромбоцитов у пациентов с ОКС по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ОКС преобладали активированные тромбоциты с признаками агрегации, вакуолизации и микроклазматоза псевдоподий. Наблюдались тромбоциты с признаками кальцификации и апоптоза. Изменения в ультраструктуре тромбоцитов могут быть одной из важных причин резистентности к АСК [29].

**Заключение.** Активация тромбоцитов и регуляция коагуляции имеют ключевое значение в патогенезе атеросклеротических тромбозов, представляя собой значительную угрозу для сердечно-сосудистого здоровья. АСК, известный антитромбоцитарный агент, широко применяется в целях вторичной профилактики тромбозов. Однако реакция на АСК

варьирует среди пациентов, что приводит к явлению аспириновой резистентности. Несмотря на то что предпринимались попытки вычислить распространенность аспиринорезистентности в группе пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту, требуются дальнейшие исследования с большими выборками и ранжированием групп пациентов по возрастам, сопутствующим патологиям и принимаемым препаратам. В продолжение обсуждения – статистически значимой связи между аспиринорезистентностью и конкретным сопутствующим лекарственным препаратом не было выявлено. Однако на данный момент исследователи сходятся во мнении, что риск повторных сердечно-сосудистых катастроф выше у пациентов с инфарктом миокарда или ишемическим инсультом, не принимающих данный препарат в целях их вторичной профилактики. Также выявлено, что неполное подавление активности тромбоцитов при использовании АСК служит фактором риска для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Понимание механизмов АР и разработка стратегий ее преодоления являются актуальными задачами современной медицины.

### Список литературы

1. Пучиньян Н.Ф., Захаров И.С., Карпова А.Л., Беляев С.М. Риск повторных тромботических событий у пациентов с лабораторно определяемой резистентностью к ацетилсалициловой кислоте, перенесших острый коронарный синдром // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. Т. 5. № 6. С. 34-39.  
DOI: 10.20996/1819-6446-2009-5-6-34-39.
2. Grosser T., Fries S., Fitzgerald G.A. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin // *Circulation*. 2013. Vol. 127. Is. 3. P. 377-385.  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
3. Khan H., Ahmed Z., Ali S., Mirza A. 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. Vol. 23. Is. 19. P. 11317.  
DOI: 10.3390/ijms231911317.
4. Khan H., Ahmed Z., Bashir H., Hussain Z. Aspirin nonsensitivity in patients with vascular disease: Assessment by light transmission aggregometry // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 5. Is. 8. P. e12618. DOI: 10.1002/rth2.12618.
5. Ebrahimi P., Shah S.A., Qureshi H.F., Mohsin H.Z., Iqbal M.A. Prevalence rate of laboratory-defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis // *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 11. Is. 2. P. 124-131.  
DOI: 10.22088/cjim.11.2.124.

6. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5-9. URL: [https://irkgmu.ru/src/downloads/120cc46f\\_ezhegodnik.\\_sistema\\_menedzhmenta\\_kachestva\\_\(vyp.12\).pdf](https://irkgmu.ru/src/downloads/120cc46f_ezhegodnik._sistema_menedzhmenta_kachestva_(vyp.12).pdf) (дата обращения: 15.01.2025).
7. Della Bona R., Sarmiento-Leite R.E., Delatorre G.E., Barros L.M. Aspirin in primary prevention: looking for those who enjoy it // *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13. Is. 14. P. 4148. DOI: 10.3390/jcm13144148.
8. Крюков Е.В., Иванов А.А., Смирнов Б.В., Петрова Д.В., Сидорова Л.В. Возможности антитромботической терапии у больных сахарным диабетом // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2022. Т. 24. № 4. С. 45-52. DOI: 10.17816/brmma123456.
9. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2003. Vol. 2. Is. 1. P. 15-28. DOI: 10.1038/nrd984.
10. Ferreira M., Gomes P.L., Rocha V.M., Mendes L.H. The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies // *Pharmacogenomics*. 2020. Vol. 21. Is. 2. P. 125-140. DOI: 10.2217/pgs-2019-0150.
11. Kirac D., Yaman A.E., Doran T., Mihmanli M., Keles E.C. COX-1, COX-2 and CYP2C19 variations may be related to cardiovascular events due to acetylsalicylic acid resistance // *Molecular Biology Reports*. 2022. Vol. 49. Is. 4. P. 3007-3014. DOI: 10.1007/s11033-022-07124-7.
12. Ardeshtna D., Lee S.J., Martinez P.R., Varela L.M., Thomas C.F. The dilemma of aspirin resistance in obese patients // *Annals of Translational Medicine*. 2019. Vol. 7. Is. 17. P. 424. DOI: 10.21037/atm.2019.08.20.
13. Paven E., Sala M., De Backer O., Ligtenberg E., Barroso T., Mendes L. Determinants of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes // *Diabetes & Metabolism*. 2020. Vol. 46. Is. 5. P. 370-376. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.03.003.
14. Amitay E.L., Brown J.P., Campbell T.R., Davies K.L., Evans M.A. Association of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs with colorectal cancer risk by molecular subtypes // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019. Vol. 111. Is. 5. P. 475-483. DOI: 10.1093/jnci/djy162.
15. Van Oosterom N., Timmerman M., de Jong B., Dijkstra P., Barendsen L. Platelet function assays for the diagnosis of aspirin resistance // *Platelets*. 2022. Vol. 33. Is. 3. P. 329-338. DOI: 10.1080/09537104.2021.1900011.
16. Ghorbani-Shirkouhi S., Khoshbin A., Younesi M., Mahram B., Kazemi Z. The prevalence and associated factors of aspirin resistance among prophylactic aspirin users // *Romanian Journal of Neurology*. 2021. Vol. 20. P. 50-56. DOI: 10.2478/rjn-2021-0005.

17. Терентьев В.П., Жуков А.В., Воронина Т.И., Волков В.М., Иванкин А.А. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности лечению // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 3. С. 424-434.
18. Biondi-Zoccai G.G.L., Agostoni P., Abbate A., Testa L., Burzotta F., Lotrionte M., Brancati M., Sheiban I. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease // *European Heart Journal*. 2006. Vol. 27. Is. 22. P. 2667-2674. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl334.
19. Patrono C. Fifty years with aspirin and platelets // *British Journal of Pharmacology*. 2023. Vol. 180. Is. 1. P. 25-43. DOI: 10.1111/bph.15743.
20. Paciaroni M., Agnelli G., Corea F., Alberti A., Lanari A., Ageno W. Benefits and risks of clopidogrel vs. aspirin monotherapy after recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis // *Cardiovascular Therapeutics*. 2019. Vol. 2019. Is. 1. P. 1607181. DOI: 10.1111/1755-5922.2019.
21. Baigent C., Sudlow C., Collins R., Peto R. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *BMJ*. 2002. Vol. 324. Is. 7329. P. 71-86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.
22. Zhang N., Wang Z., Zhou L. Aspirin resistance associated with long-term recurrent stroke events after ischaemic stroke // *Brain Research Bulletin*. 2017. Vol. 134. P. 205-210. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.03.002.
23. Kim J.T., Choi K.H., Park M.S., Cho K.H., Kang K., Kim D.H. Aspirin resistance in the acute stages of acute ischemic stroke is associated with the development of new ischemic lesions // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10. Is. 4. P. e0120743. DOI: 10.1371/journal.pone.0120743.
24. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., Van Der Bom J.G., Huisman M.V. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Archives of Internal Medicine*. 2007. Vol. 167. Is. 15. P. 1593-1599. DOI: 10.1001/archinte.167.15.1593.
25. Yi X., Wang C., Liu Y., Yang Y., Xu L., Zhang B., Liu X., Li W. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events // *International Journal of Stroke*. 2013. Vol. 8. Is. 7. P. 535-539. DOI: 10.1111/ijvs.12178.
26. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S., Buchanan M.R. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2008. Vol. 336. Is. 7637. P. 195-198. DOI: 10.1136/bmj.39430.529549.BE.

27. Jing Y., Wang Y., Zhao H., Wu Q. Association of aspirin resistance with increased mortality in ischemic stroke // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2019. Vol. 23. Is. 3. P. 266-270. DOI: 10.1007/s12603-018-1155-5.
28. Lichkova E., Mishra S.K., Zhukov A.V. Aspirin Resistance and Ischemic Stroke // *PRILOZI*. 2024. Vol. 45. Is. 2. P. 37-46. DOI: 10.2478/prilozi-2024-002.
29. Kyyak Y.H., Milovanov Y.S., Kapustina A.G., Tsarenko I.G., Mishchenko T.V. Impact of risk factors of ischemic heart disease on the development of acute coronary syndrome, platelet ultrastructure, and aspirin resistance // *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72. Is. 11. P. 2099-2103.