DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.13.5.014>
УДК 616-005.6:615.273:547.587.11

Лукьянец К.Ю., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Воловникова В.А., Дроганова А.С.
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Lukianets K., Pchelin I., Shishkin A., Volovnikova V., Droganova A.
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резистентность к антиагрегантным препаратам: механизмы, роль коморбидности и других клинических факторов

Resistance to Antiplatelet Agents: Mechanisms, Roles
of Comorbidity and Other Clinical Factors

Резюме

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) и клопидогрел являются самыми широко используемыми антиагрегантными препаратами, которые применяются для вторичной профилактики атеротромботических событий при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в том числе в составе двойной антитромботической терапии. С учетом того, что риск развития атеротромботических событий напрямую связан с прогнозом для жизни, проблема эффективности антиагрегантной терапии является одной из наиболее активно изучаемых в кардиологии. Актуальным остается и вопрос ее персонализации, который на данный момент имеет минимальное отражение в реальной клинической практике. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы о проблеме резистентности к терапии аспирином и клопидогрелом, рассмотрены ее возможные механизмы, затронута проблема определения диагностических критериев, обобщены данные о роли коморбидности и других клинических факторов.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, клопидогрел, резистентность, тромбоциты, антиагреганты.

Abstract

Acetylsalicylic acid (aspirin) and clopidogrel are the most widespread antiplatelet drugs used for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with cardiovascular disease, including the dual antiplatelet therapy regimen. Considering the fact that the risk of atherothrombosis is directly related to the vital prognosis, the problem of the efficacy of antiplatelet therapy is one of the most relevant in cardiology. The issue of personalization of antiplatelet therapy, which still has minimal implications in real clinical practice, also deserves attention. In this review, we analyzed the recent data on aspirin and clopidogrel resistance. Possible mechanisms of this phenomenon are considered. The problems related to the definition of diagnostic criteria are discussed. The data on the comorbidity and other clinical factors are summarized.

Keywords: acetylsalicylic acid, aspirin, clopidogrel, resistance, platelets, antiplatelet agents.

■ ВВЕДЕНИЕ

Клиническая польза применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК, аспирин) у пациентов с ИБС в качестве вторичной профилактики атеротромботических событий подтверждена в многочисленных исследованиях [1, 2]. Вопрос использования аспирина в качестве первичной профилактики сердечно-сосудистых событий является дискуссионным, в последних исследованиях риск кровотечений значительно перевешивал пользу [2, 3].

Клопидогрел (К), представитель 2-го поколения тиаенопиридинов, сегодня является самым широко используемым препаратом данной группы, заменившим тиклопидин вследствие лучшего профиля переносимости, более низкой частоты побочных эффектов, быстрого начала действия и удобного (1 раз в день) режима дозирования [4, 5].

Одно из первых сравнительных исследований показало преимущество К по сравнению с АСК в качестве антиагрегантной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющих симптомное поражение периферических артерий [6].

Преимущество К в качестве ключевого препарата двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) при остром коронарном синдроме (ОКС) было установлено в исследованиях CLARITY [7], CURE [8] и COMMIT [9]. Применение ДАТТ ассоциировано с улучшением результатов лечения в долгосрочном периоде, по данным крупных исследований PCI-CURE [10], CURE [11] и CREDO [12].

Сегодня ДАТТ, включающая АСК и ингибитор P2Y₁₂ (К, прасугрел или тикагрелор), рекомендована для лечения пациентов с ОКС с подъемом и без подъема ST, а также пациентов после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для снижения риска тромбоза стента и повторных атеротромботических событий [13].

К является единственным используемым в настоящее время ингибитором P2Y₁₂, действие которого изучено у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ. По рекомендациям ACC/ANA 2016 г. К считается препаратом выбора для предотвращения тромбоза стента у таких больных вне зависимости от наличия у него лекарственного покрытия [4, 14].

■ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

И ФАРМАКОДИНАМИКИ, ОЦЕНКА

ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Основная мишень АСК – циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1), которая катализирует один из этапов синтеза эйкозаноидов. Аспирин, ацетилируя остаток серина-529, необратимо блокирует ЦОГ-1, при этом синтез тромбоксана A₂ в тромбоцитах прекращается на весь срок их жизни (около 10 дней) [15–17].

АСК – слабокислое вещество, которое, находясь в липофильном состоянии, пассивно диффундирует через слизистую оболочку желудка и проксимального отдела тонкой кишки. Максимальная концентрация аспирина в плазме достигается спустя 30–40 минут после приема растворимой формы и через 3–4 часа после приема таблеток с кишечнорастворимой оболочкой. При абсорбции происходит частичный гидролиз

АСК до салициловой кислоты, которая не влияет на агрегацию тромбоцитов [18–20].

К является пролекарством, требующим реакции окисления с помощью системы цитохрома P450 в печени для образования активного метаболита. Около 50% от принятой дозы К абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Однако из них порядка 85% гидролизуются эстеразами крови в неактивное производное карбоновой кислоты, и только около 15% пролекарства метаболируется ферментами печени до активного метаболита [21].

На первом этапе тиюфеновое кольцо К окисляется с образованием 2-оксо-клопидогрела. Он подвергается дальнейшему окислению с разрывом тиюфенового кольца и образованием изомера clor-H4 (clor-AM) с очень коротким периодом полувыведения. Тиоловая группа clor-H4 участвует в формировании дисульфидных мостиков между одним или более остатками цистеина рецептора P2Y₁₂, в результате чего рецептор необратимо блокируется на всю продолжительность жизни тромбоцита [17, 21, 22].

По данным исследования кинетики ферментов *in vitro*, основными изоформами цитохрома P450, необходимыми для образования 2-оксо-клопидогрела, являются CYP1A2 (35,8%), CYP2B6 (19,4%) и CYP2C19 (44,9%), тогда как для образования clor-AM необходимы CYP2B6 (32,9%), CYP2C9 (6,7%), CYP2C19 (20,6%) и CYP3A4 (39,8%) [23].

Как и в случае с АСК, ежедневное применение К обеспечивает накопительный эффект. При регулярном приеме суточной дозы К ингибирование функции тромбоцитов нарастает в течение нескольких дней и достигает устойчивого состояния между 3-м и 7-м днем [24]. После окончания приема К в среднем спустя 5 дней за счет образования новых тромбоцитов агрегация возвращается к своему исходному уровню [17]. Пиковая концентрация после разового приема 75 мг К достигается примерно через 30–60 минут, при этом пиковая концентрация активного метаболита в 2 раза выше при однократном приеме нагрузочной дозы 300 мг К, чем после 4 дней приема поддерживающей дозы в 75 мг. В диапазоне доз от 75 до 300 мг фармакокинетика активного метаболита не является пропорциональной дозе: так, 4-кратное увеличение дозы К приводит к 2-кратному увеличению пиковой концентрации и увеличению площади под фармакокинетической кривой в 2,7 раза [24].

Однако, по данным многочисленных исследований, эффективность антиагрегантного действия АСК и К значительно варьирует, и на фоне приема антиагрегантов у части пациентов все же развиваются атеротромботические события [17, 18]. В связи с этим активно изучаются возможные причины и механизмы неэффективности антиагрегантной терапии. В таблице суммированы основные методы, используемые для оценки антиагрегантного действия АСК и К *in vitro* [25–27].

Следует отметить, что общепринятых определений понятия «резистентность» в отношении как АСК, так и К нет. Это связано не только с многочисленностью лабораторных методов, которые позволяют оценить антиагрегантный эффект данных препаратов, но и с отсутствием унифицированных подходов к выполнению каждого из тестов.

Под резистентностью к аспирину в научной литературе, как правило, понимают его неспособность ингибировать агрегацию тромбоцитов

Лабораторные методы оценки эффективности антиагрегантного действия аспирина и клопидогрела

	Агонисты, используемые для оценки эффективности аспирина	Агонисты, используемые для оценки эффективности клопидогрела
Оптическая агрегометрия (LTA)	Арахидоновая кислота ± АДФ, коллаген	АДФ, АДФ + PGE1
Multiplate® (Roche Diagnostics, Франция)	Арахидоновая кислота	АДФ
PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Германия)	Коллаген/эпинефрин, коллаген/АДФ	INNOVANCE PFA P2Y, АДФ, PGE1 и хлорид кальция
VerifyNow® (Accriva Diagnostics, США)	Арахидоновая кислота	АДФ + PGE1
TEG® Platelet Mapping (Haemoscope Corp., США)	Арахидоновая кислота + активатор F	АДФ + активатор F
Проточная цитометрия (Biotex, Франция)	Арахидоновая кислота	АДФ (+ PGE1)

Примечания: АДФ – аденозиндифосфат; PGE1 – простагландин E1.

Laboratory tests for assessment of anti-aggregation properties of aspirin and clopidogrel

	Agonists for assessment of aspirin efficacy	Agonists for assessment of clopidogrel efficacy
Optical aggregometry (Light transmission aggregometry - LTA)	Arachidonic acid ± ADP, collagen	ADP, ADP + PGE1
Multiplate® (Roche Diagnostics, France)	Arachidonic acid	ADP
PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Germany)	Collagen/Epinephrine, Collagen/ADP	INNOVANCE PFA P2Y, ADP, PGE1 and calcium chloride
VerifyNow® (Accriva Diagnostics, USA)	Arachidonic acid	ADP + PGE1
TEG® Platelet Mapping (Haemoscope Corp., USA)	Arachidonic acid + activator F	ADP + activator F
Flow cytometry (Biotex, France)	Arachidonic acid	ADP (+PGE1)

Notes: ADP – adenosine diphosphate; PGE1 – prostaglandin E1.

вследствие отсутствия снижения продукции тромбоксана A2 [18]. По данным различных исследований, частота выявления резистентности к аспирину варьирует от 4 до 60% [18, 28–30].

Под термином «устойчивость» исследователи в одних случаях подразумевают клиническую неэффективность АСК в отношении предотвращения атеротромботических событий, а в других – неспособность аспирина ингибировать агрегацию тромбоцитов. С точки зрения фармакологии нечувствительность к аспирину выражается в отсутствии ожидаемого ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов и снижения синтеза тромбоксана A2 [18, 31].

Weber и соавт. предложили деление лабораторной устойчивости к АСК на фармакокинетическую резистентность (аспирин при пероральном приеме не полностью снижает синтез тромбоксана A2, при этом in vitro агрегация, вызванная коллагеном, полностью блокируется), фармакодинамическую резистентность (аспирин полностью не блокирует агрегацию тромбоцитов при использовании коллагена в качестве агониста и образование тромбоксана ни при пероральном приеме, ни in vitro) и псевдоустойчивость (низкие дозы коллагена способны вызывать

агрегацию тромбоцитов *in vitro*, несмотря на ингибирование синтеза тромбоксана) [32].

Под неэффективностью лечения аспирином иногда подразумевают неспособность аспирина в низких дозах предотвращать тромбоз и сердечно-сосудистые события ишемического генеза. Однако активация и агрегация тромбоцитов опосредуется множеством сигнальных путей, поэтому термин «неэффективность лечения аспирином» является не вполне корректным. Некоторые авторы предлагают использовать более нейтральное понятие «невосприимчивость к аспирину» до уточнения механизмов, обуславливающих отсутствие ожидаемых клинических эффектов [18, 31].

Проблема вариабельности чувствительности к К в последнее время также вызывает большой интерес, так как недостаточное антиагрегантное действие К может являться причиной клинической неэффективности лечения пациентов с ОКС и пациентов высокого риска, перенесших ЧКВ. Однако, как и в случае с невосприимчивостью к аспирину, стандартизированных определений устойчивости к К все еще нет. В некоторых работах резистентность к К определяют как неспособность молекулы активного вещества ингибировать мишень своего действия [4, 33].

Другие исследования анализировали устойчивость к К в соответствии со степенью ингибирования агрегации тромбоцитов, определяемой как процентное снижение показателей агрегации от исходного уровня на фоне приема К [4, 34]. Лучше всего устойчивость к К демонстрируется оценкой остаточной P2Y₁₂-зависимой реактивности тромбоцитов на фоне лечения, которая может быть выполнена путем изучения АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов до и во время терапии К [4].

Было бы неверным ожидать, что одна стратегия лечения, направленная на конкретный рецептор, способна помочь предотвратить все сердечно-сосудистые события ишемического генеза, поэтому клиническая неэффективность лечения К, выражающаяся в возникновении тромбозов, не синонимична резистентности к К [35].

Ранние исследования, в которых агрегация тромбоцитов оценивалась методом оптической агрегометрии, в качестве критерия резистентности использовали абсолютную разницу между исходным уровнем агрегации и агрегацией после приема К $\leq 10\%$. При этом пациенты разделялись на такие категории, как нечувствительные (nonresponsive), с частичным ответом (semiresponsive) и чувствительные (responsive), с уровнем абсолютного ингибирования функции тромбоцитов до 10, 10–30 и более 30% соответственно [35].

Однако в ряде исследований используют иные термины для определения пациентов с неэффективным ингибированием агрегации тромбоцитов на фоне приема К (например, low-responder, hypo-responder, suboptimal responder), что затрудняет унификацию определения резистентности к К [36, 37].

При этом, по данным W. M. Samara и соавт., относительное снижение показателей агрегации тромбоцитов на фоне лечения, используемое для оценки чувствительности к К, с учетом индивидуальной вариабельности исходного уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, может переоценивать риск тромбоза стента у пациентов с исходно

низким уровнем реактивности тромбоцитов или недооценивать его у пациентов с исходно высоким уровнем реактивности тромбоцитов. Авторы предполагают, что определение реактивности тромбоцитов на фоне лечения более показательно в отношении риска возникновения тромботических событий, чем тестирование чувствительности к К [38].

Частота выявления резистентности к К варьирует в зависимости от используемых методов и составляет, по разным данным, от 4 до 30% [39–41].

По данным исследования А. М. Gori и соавт., частота нечувствительности к АСК и К одновременно при проведении ДАТТ после стентирования составляет около 6%. При этом невосприимчивость сразу к 2 антиагрегантам является независимым предиктором тромбоза стента с лекарственным покрытием [42].

■ ФАКТОРЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ РИСК НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АСПИРИНОМ И КЛОПИДОГРЕЛОМ

Существует множество возможных причин и механизмов, обуславливающих невосприимчивость к аспирину. Они включают в себя низкий комплаенс, активацию тромбоцитов через альтернативные, тромбоксаннезависимые сигнальные пути, лекарственные взаимодействия [18, 19, 43–49].

Основными лекарствами, конкурирующими с АСК за один из активных центров ЦОГ-1, являются представители группы НПВП, обратимо связывающиеся с ЦОГ-1 и препятствующие связыванию с аспиринном, при этом ибупрофен и напроксен имеют наиболее высокое сродство *in vitro* к ЦОГ-1 среди всех НПВП [18, 44, 50]. При терапии препаратами из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП) происходит снижение выработки соляной кислоты и повышение pH выше уровня константы диссоциации аспирина (3,5), снижается липофильность АСК из-за перехода молекулы в ионизированное состояние, что приводит к снижению абсорбции препарата [19, 51].

Значение генетических факторов в формировании резистентности к аспирину обсуждается в отношении полиморфизма гена PTGS1 (A842G; C50T), кодирующего ЦОГ-1, и PTGS2 (G765C), кодирующего ЦОГ-2, а также генов гликопротеинов мембраны тромбоцитов: ITGB3 (PIA1/A2), кодирующего гликопротеин IIIa; ITGA2 (C807T), кодирующего гликопротеин Ia/IIa, GP6 (T1324C), кодирующего гликопротеин VI, GP1BA, кодирующего α -субъединицу гликопротеина Ib, а также P2RY1 и P2RY12, кодирующих рецепторы АДФ P2Y1 (A1622G, C893T) и P2Y12 (H1/H2), однако их влияние на устойчивость к аспирину и клиническое значение требует дальнейшего изучения [19, 47, 48, 52].

Механизмы, приводящие к межиндивидуальной вариабельности чувствительности к К, изучены недостаточно, и, как и в случае с аспирином, они многофакторны. Женский пол, артериальная гипертензия, повышение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и низкий уровень альбумина сыворотки крови повышают риск резистентности к К [53, 54]. Высокий исходный уровень реактивности тромбоцитов ассоциирован с уменьшением эффективности как К, так и АСК [55–57].

Разнообразные мутации генов CYP2C19, CYP3A4/5, CYP1A2 и CYP2B6 ассоциированы со снижением антиагрегантного действия К и повышением риска возникновения сердечно-сосудистых событий на фоне терапии [58].

Изоформа цитохрома P450 CYP2C19 вносит более значительный вклад в образование активного метаболита К по сравнению с другими изоформами [59]. Ген CYP2C19 является высокополиморфным, известно 38 вариантов его аллелей [60]. Многочисленные исследования показали, что наличие вариантов гена CYP2C19 с потерей функции (CYP2C19*2–*8) является главным фактором, определяющим реактивность тромболитов на фоне лечения К [59–61]. Помимо активно изучаемого полиморфизма гена CYP2C19, сейчас оценивается значение и других полиморфизмов, имеющих потенциальное влияние на устойчивость к К, однако данные весьма противоречивы [62, 63].

Среди причин снижения чувствительности к К особенно выделяют лекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизм которых происходит с участием тех же изоформ, что и метаболизм К. В научной литературе активно обсуждается взаимодействие К с ИПП [22, 59, 64]. В исследовании A.L. Frelinger и соавт., оценивавшим влияние ИПП на фармакодинамику и фармакокинетику К, принимали участие здоровые добровольцы, гомозиготные по аллели CYP2C19*1 и определенные как субъекты с быстрым метаболизмом, опосредованным CYP2C19. Согласно полученным результатам, пиковая концентрация активного метаболита К в плазме и эффективность ингибирования агрегации тромбоцитов в большей степени снижаются при одновременном приеме с лансопразолом и эзомепразолом и в меньшей степени – при приеме с лансопразолом и деклансопразолом [65]. К препаратам, являющимся умеренными или сильными ингибиторами CYP2C19, помимо ИПП, относятся флувоксамин, флуоксетин, метадон, моклобемид, вориконазол, флуконазол, карбамазепин, эфавиренз и нелфинавир [66–68]. Совместное применение К с агонистами опиоидных рецепторов задерживает и уменьшает абсорбцию К предположительно из-за замедленного опорожнения желудка, что в конечном итоге приводит к снижению концентрации активного метаболита К [69].

Частой причиной недостаточной эффективности антиагрегантной терапии являются состояния, ассоциированные с активацией тромбоцитов и их высоким оборотом. К ним относятся: ожирение, сахарный диабет (СД), состояние после шунтирования коронарных артерий, хронический или острый воспалительный процесс, Ph-негативные миело-пролиферативные заболевания [19, 70].

Для ожирения, помимо повышения оборота тромбоцитов, характерно изменение объема распределения препаратов, что заметно влияет на фармакокинетику аспирина [56, 71, 72]. Избыточная масса тела также вносит свой вклад в формирование устойчивости к К. По данным исследования D.J. Angiolillo и соавт., индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² является независимым предиктором субоптимального ответа тромбоцитов на К [55]. При этом среди перенесших ЧКВ, по данным M. Pankert и соавт., пациенты с ожирением, но без метаболического синдрома более чувствительны к антиагрегантному действию тенопиридинов, в частности К, чем пациенты с ожирением и метаболическим синдромом [73].

Стандартная дозировка К может не давать ожидаемого антитромботического эффекта у пациентов с ожирением. По данным исследования H. Wagner и соавт., масса тела более 60 кг ассоциирована с более низкой концентрацией активного метаболита К, что может являться причиной недостаточной эффективности препарата при его назначении в стандартной дозе 75 мг в сутки [4, 73].

Еще одним состоянием, при котором наблюдается повышение оборота тромбоцитов, является СД. Причин, обуславливающих высокую активность тромбоцитов при данном заболевании, достаточно много. Они включают в себя гликирование белков на поверхности тромбоцитов, приводящее к снижению текучести мембраны, снижение экспрессии рецепторов простагличина [74], активацию экспрессии Р-селектина и GPIIb/IIIa [75], снижение синтеза оксида азота клетками эндотелия сосудов [76, 77] и усиленную реакцию выделения кальция в ответ на стимулирование агонистами [78, 79].

В научной литературе обсуждается также влияние диабетической гастроэнтеропатии, с которой связано нарушение абсорбции различных препаратов, в том числе и АСК [80].

Считается, что нарушение ингибирования P2Y₁₂ К у пациентов с СД в значительной степени связано с изменением фармакокинетики. Концентрация активного метаболита К в плазме крови пациентов с СД ниже, чем у людей без СД. В меньшей степени причиной может быть нарушение функционирования сигнального пути P2Y₁₂ [81]. По данным D. J. Angiolillo и соавт., у пациентов с СД даже после продолжительного лечения К сохраняется повышенная остаточная реактивность тромбоцитов [79].

В исследовании L. Hu и соавт. было показано, что количество рецепторов P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов у пациентов с СД выше по сравнению со здоровыми людьми, при этом экспрессия P2Y₁₂ коррелирует с показателями АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [82]. При исследовании тромбоцитов пациентов с СД до стимуляции агрегации с использованием АДФ отмечалось повышенное фосфорилирование АКТ (протеинкиназы В) и снижение фосфорилированного фосфопотеина, стимулированного вазодилататорами, что свидетельствует о постоянной активации рецептора P2Y₁₂ на тромбоцитах в состоянии покоя. Одной из вероятных причин этого являются индуцированная гипергликемией активация ядерного фактора кВ и повышение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-8) и молекул клеточной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1) мегакариоцитами и тромбоцитами [82].

В норме инсулин подавляет агрегацию тромбоцитов, ингибируя P2Y₁₂-зависимый сигнальный путь. Однако пациенты с СД 2-го типа зачастую имеют инсулинорезистентность, что способствует активации P2Y₁₂-зависимого пути, повышенной реактивности тромбоцитов и снижению чувствительности к антиагрегантам [83].

Профили функции тромбоцитов в подгруппах пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии и получающих другие группы препаратов в целом схожи при изучении неспецифических по отношению к P2Y₁₂ сигнальных путей активации. При этом агрегация тромбоцитов после P2Y₁₂-специфической стимуляции у пациентов с СД 2-го типа на инсулинотерапии была значительно выше, чем у пациентов, не использующих

инсулин. Поэтому лечение инсулином может рассматриваться как предиктор АДФ-стимулированной агрегации тромбоцитов [83].

Сочетание СД с хронической болезнью почек (ХБП) еще больше ослабляет чувствительность к антиагрегантам, в особенности к К. Гипергликемия, артериальная гипертензия и ожирение при этом могут играть не последнюю роль в формировании резистентности, однако конкретное влияние этих факторов требует дальнейшего изучения [84].

Одно из исследований показало, что ХБП ассоциирована с недостаточным снижением активности тромбоцитов и высоким риском тромбоза стента у пациентов с СД 2-го типа после проведенного ЧКВ [79], что предположительно связано с повышенным оборотом тромбоцитов и активацией тромбоцитов АДФ [85].

У пациентов с ХБП повышенная реактивность тромбоцитов на фоне лечения К обусловлена P2Y₁₂-независимыми путями активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией и активацией синтеза провоспалительных цитокинов при ОКС [86].

В одном из исследований A. Varga и соавт. из 214 пациентов, перенесших трансплантацию почки и получавших 100 мг АСК ежедневно, 86 (40%) оказались нечувствительными к аспирину при измерении остаточной реактивности тромбоцитов на фоне лечения методом оптической агрегометрии [87].

В другом исследовании этой же группы авторов из 40 пациентов, перенесших трансплантацию почки и получавших К в дозе 75 мг в сутки, у 24 пациентов (60%), по данным оптической агрегометрии, наблюдалась резистентность к данному препарату. Причины сниженной чувствительности как к К, так и к АСК у данной категории пациентов остаются не до конца выясненными, однако не вызывает сомнений, что это является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с функционирующим трансплантатом почки [88].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время понятие резистентности к антиагрегантным препаратам не имеет общепринятых определений и стандартизированных критериев диагностики. Резистентность к АСК и К встречается нередко, однако поскольку подходы к диагностике не унифицированы, оценки распространенности данного феномена варьируют в широких пределах.

Помимо общих факторов риска неэффективности антиагрегантной терапии, связанных, в частности, с повышенным оборотом тромбоцитов, существуют и специфические. В случае с К, который является пролекарством, это генетические особенности ферментных систем печени и лекарственные взаимодействия.

Множество известных факторов, приводящих к повышенной реактивности тромбоцитов и недостаточной чувствительности к антиагрегантной терапии, на настоящий момент минимально учитываются при выборе схемы лечения в условиях реальной клинической практики. Изучение персонализации подходов к антиагрегантной терапии является одним из наиболее перспективных направлений исследований в данной области.

Вклад авторов: Лукьянец К.Ю. – сбор материала, обработка, написание текста; Пчелин И.Ю. – написание текста, редактирование; Шишкин А.Н., Воловникова В.А., Дроганова А.С. – концепция, редактирование.

Authors' contribution: Lukianets K. – collecting material, processing, writing text; Pchelin I. – text writing, editing; Shishkin A., Volovnikova V., Droganova A. – concept, editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L. (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, vol. 373, no 9678, pp. 1849–1860. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1
2. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R. (2018) Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, vol. 392, no 10152, pp. 1036–1046. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X
3. Christiansen M., Grove E.L., Hvas A.M. (2019) Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin: Toward More Harm than Benefit-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*, vol. 45, no 5, pp. 478–489. doi:10.1055/s-0039-1687905
4. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. (2007) Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*, vol. 49, no 14, pp. 1505–1516. doi:10.1016/j.jacc.2006.11.044
5. Eshaghian S., Kaul S., Amin S. (2007) Role of clopidogrel in managing atherothrombotic cardiovascular disease. *Ann Intern Med*, vol. 146, no 6, pp. 434–441. doi:10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00008
6. CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, vol. 348, no 9038, pp. 1329–1339. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3
7. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *New Engl J Med*, vol. 352, no 12, pp. 1179–1189. doi:10.1056/NEJMoa050522
8. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med*, vol. 345, no 7, pp. 494–502. doi:10.1056/NEJMoa010746
9. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. (2005) Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, vol. 366, no 9497, pp. 1607–1621. doi:10.1016/S0140-6736(05)67660-X
10. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, vol. 358, no 9281, pp. 527–533. doi:10.1016/S0140-6736(01)05701-4
11. Lewis B.S., Mehta S.R., Fox K.A. (2005) Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J*, vol. 150, no 6, pp. 1177–1184. doi:10.1016/j.jahj.2005.01.044
12. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. (2002) Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, vol. 288, no 19, pp. 2411–2420. doi:10.1001/jama.288.19.2411
13. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. (2006) Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New Engl J Med*, vol. 354, no 16, pp. 1706–1717. doi:10.1056/nejmoa060989
14. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A. (2016) 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, vol. 68, no 10, pp. 1082–1115. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.513
15. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.J. (2002) Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, vol. 105, no 14, pp. 1650–1655. doi:10.1161/01.CIR.0000013777.21160.07
16. Awtry E.H., Loscalzo J. (2000) Aspirin. *Circulation*, vol. 101, no 10, pp. 1206–1218. doi:10.1161/01.CIR.101.10.1206
17. Fitzgerald D.J., Maree A. (2007) Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, pp. 114–120. doi:10.1182/asheducation-2007.1.114
18. Hankey G.J., Eikelboom J.W. (2006) Aspirin resistance. *Lancet*, vol. 36, no 9510, pp. 606–617. doi:10.1016/S0140-6736(06)68040-9
19. Floyd C.N., Ferro A. (2014) Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther*, vol. 141, no 1, pp. 69–78. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.08.005
20. Charlot M., Grove E.L., Hansen P.R. (2011) Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*, vol. 342, d2690. doi:10.1136/bmj.d2690
21. Savi P., Herbert J.M. (2005) Clopidogrel and ticlopidine: P2Y₁₂ adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin Thromb Hemost*, vol. 31, no 2, pp. 174–183. doi:10.1055/s-2005-869523
22. Simon N., Finzi J., Cayla G. (2015) Omeprazole, pantoprazole, and CYP2C19 effects on clopidogrel pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in stable coronary artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 71, no 9, pp. 1059–1066. doi:10.1007/s00228-015-1882-3
23. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. (2010) Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*, vol. 38, no 1, pp. 92–99. doi:10.1124/dmd.109.029132

24. Jiang X.L., Samant S., Lesko L.J. (2015) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*, vol. 54, no 2, pp. 147–166. doi:10.1007/s40262-014-0230-6
25. Le Quellec S., Bordet J.C., Negrier C. (2016) Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost*, vol. 116, no 4, pp. 638–650. doi:10.1160/TH15-11-0870
26. Lordkipanidzé M. (2016) Platelet Function Tests. *Semin Thromb Haemost*, vol. 42, no 3, pp. 258–267. doi:10.1055/s-0035-1564834
27. Lordkipanidzé M., So D., Tanguay J.F. (2016) Platelet function testing as a biomarker for efficacy of antiplatelet drugs. *Biomark Med*, vol. 10, no 8, pp. 903–918. doi:10.2217/bmm-2016-0070
28. Fitzgerald R., Pirmohamed M. (2011) Aspirin resistance: effect of clinical, biochemical and genetic factors. *Pharmacol Ther*, vol. 130, no 2, pp. 213–225. doi:10.1016/j.pharmthera.2011.01.011
29. Grinstein J., Cannon C.P. (2012) Aspirin resistance: current status and role of tailored therapy. *Clin Cardiol*, vol. 35, no 11, pp. 673–681. doi:10.1002/clc.22031
30. Kasotakis G., Pipinos I.I., Lynch T.G. (2009) Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg*, vol. 50, no 6, pp. 1500–1510. doi:10.1016/j.jvs.2009.06.023
31. Bhatt D.L., Topol E.J. (2003) Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*, vol. 2, no 1, pp. 15–28. doi:10.1038/nrd985
32. Weber A.A., Przytulski B., Schanz A. (2002) Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets*, vol. 13, no 1, pp. 37–40. doi:10.1080/09537100120104890
33. Ray S. (2014) Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J*, vol. 66, no 5, pp. 530–534. doi:10.1016/j.ihj.2014.08.012
34. Müller I., Besta F., Schulz C. (2003) Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*, vol. 89, no 5, pp. 783–787. doi:10.1055/s-0037-1613462
35. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. (2010) Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*, vol. 56, no 12, pp. 919–933. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.047
36. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. (2005) Identification of low responders to a 300-mg clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stenting. *Thromb Res*, vol. 115, no 1–2, pp. 101–108. doi:10.1016/j.thromres.2004.07.007
37. Angiolillo D.J., Fernández-Ortiz A., Bernardo E. (2004) High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. *Eur Heart J*, vol. 25, no 21, pp. 1903–1910. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.036
38. Samara W.M., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. (2005) The difference between clopidogrel responsiveness and posttreatment platelet reactivity. *Thromb Res*, vol. 115, no 1–2, pp. 89–94. doi:10.1016/j.thromres.2004.07.002
39. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. (2004) Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, vol. 109, no 25, pp. 3171–3175. doi:10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03
40. Alvitigala B.Y., Gooneratne L.V., Constantine G.R. (2020) Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic assays to monitor clopidogrel therapy. *Pharmacol Res Perspect*, vol. 8, no 6, e00686. doi:10.1002/prp2.686
41. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L. (2003) Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*, vol. 107, no 23, pp. 2908–2913. doi:10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83
42. Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A. (2008) Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, vol. 52, no 9, pp. 734–739. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.032
43. Hally K.E., La Flamme A.C., Larsen P.D. (2017) Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated platelet activation in acute myocardial infarction. *Thromb Res*, vol. 158, pp. 8–15. doi:10.1016/j.thromres.2017.07.031
44. Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. (2011) Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Exp Rev Clin Pharmacol*, vol. 4, no 5, pp. 605–621. doi:10.1586/ecp.11.36
45. Gengo F.M., Rubin L., Robson M. (2008) Effects of ibuprofen on the magnitude and duration of aspirin's inhibition of platelet aggregation: clinical consequences in stroke prophylaxis. *J Clin Pharmacol*, vol. 48, no 1, pp. 117–122. doi:10.1177/0091270007310379
46. Antman E.M. (2018) The Aspirin-NSAID Interaction: More Data, But a Lack of Clarity Remains. *J Am Coll Cardiol*, vol. 71, no 16, pp. 1752–1754. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.034
47. Cambria-Kiely J.A., Gandhi P.J. (2002) Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis*, vol. 14, no 1, pp. 51–58. doi:10.1023/A:1022066305399
48. Goodman T., Ferro A., Sharma P. (2008) Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Brit J Clin Pharmacol*, vol. 66, no 2, pp. 222–232. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03183.x
49. Lukianets K.Yu., Pchelina I.Yu. (2020) Acetylsalicylic acid resistance: risk factors, mechanisms, diagnostic tests. *Juvenis Scientia*, vol. 6, no 2, pp. 16–34.
50. Greig G.M., Francis D.A., Falgout J.P. (1997) The interaction of arginine 106 of human prostaglandin G/H synthase-2 with inhibitors is not a universal component of inhibition mediated by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mol Pharmacol*, vol. 52, no 5, pp. 829–838. doi:10.1124/mol.52.5.829
51. Giraud M.N., Sanduja S.K., Felder T.B. (1997) Effect of omeprazole on the bioavailability of unmodified and phospholipid-complexed aspirin in rats. *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 11, no 5, pp. 899–906. doi:10.1046/j.1365-2036.1997.00216.x
52. Ferreira M., Freitas-Silva M., Assis J. (2020) The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies. *Pharmacogenomics*, vol. 21, no 2, pp. 125–140. doi:10.2217/pgs-2019-0133
53. Su J., Yu Q., Zhu H. (2017) The risk of clopidogrel resistance is associated with ABCB1 polymorphisms but not promoter methylation in a Chinese Han population. *PLoS One*, vol. 12, no 3, e0174511. doi:10.1371/journal.pone.0174511
54. Park K.W., Kim H.S. (2012) Options to overcome clopidogrel response variability. *Circ J*, vol. 76, no 2, pp. 287–292. doi:10.1253/circj.CJ-11-1494
55. Angiolillo D.J., Fernández-Ortiz A., Bernardo E. (2004) Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J Invasive Cardiol*, vol. 16, no 4, pp. 169–174.
56. Rocca B., Fox K., Ajjan R.A. (2018) Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, vol. 39, no 19, pp. 1672–1686. doi:10.1093/eurheartj/ehy066
57. Kaur R., Kaur M., Singh J. (2018) Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*, vol. 17, 121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3
58. Kang J., Kim H.S. (2018) The Evolving Concept of Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: Focus on Unique Feature of East Asian and "Asian Paradox". *Korean Circ J*, vol. 48, no 7, pp. 537–551. doi:10.4070/kcj.2018.0166

59. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* vol. 94, no 3, pp. 317–323. doi:10.1038/clpt.2013.105
60. Savilova I.V. (2021) Vozmozhnosti personifikatsii antihelikobakternoj terapii [Options of personification of anti-helicobacter therapy] (PhD Thesis). SPb. Available at: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>.
61. Jeong Y.H. (2014) "East Asian paradox": challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome. *Curr Cardiol Rep.* vol. 16, no 5, 485 doi:10.1007/s11886-014-0485-4
62. Joo H.J., Ahn S.G., Park J.H. (2018) Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: A prospective multicentre registry study. *Sci Rep.* vol. 8, no 1, 1229. doi:10.1038/s41598-017-18134-y
63. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G. (2006) Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther.* vol. 80, no 5, pp. 486–501. doi:10.1016/j.clpt.2006.07.007
64. Li X.Q., Andersson T.B., Ahlström M. (2004) Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* vol. 32, no 8, pp. 821–827. doi:10.1124/dmd.32.8.821
65. Frelinger A.L., Lee R.D., Mulford D.J. (2012) A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* vol. 59, no 14, pp. 1304–1311. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.024
66. Xu C., Desta Z. (2013) In vitro analysis and quantitative prediction of efavirenz inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effects on CYPs 2B6, 2C8, 2C9 and 2C19. *Drug Metab Pharmacokin.* vol. 28, no 4, pp. 362–371. doi:10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-124
67. Bykov K., Schneeweiss S., Donneyong M.M. (2017) Impact of an Interaction Between Clopidogrel and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am J Cardiol.* vol. 119, no 4, pp. 651–657. doi:10.1016/j.amjcard.2016.10.052
68. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B., Wiela-Hojeńska A. (2018) CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Pharmazie.* vol. 73, no 11, pp. 619–624. doi:10.1691/ph.2018.8689
69. Hohl E.L., Stimpfl T., Ebner J. (2014) Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* vol. 63, no 7, pp. 630–635. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.068
70. Patrono C., Rocca B., De Stefano V. (2013) Platelet activation and inhibition in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* vol. 121, no 10, pp. 1701–1711. doi:10.1182/blood-2012-10-429134
71. Patrono C., Rocca B. (2019) Measurement of Thromboxane Biosynthesis in Health and Disease. *Front Pharmacol.* vol. 10, 1244. doi:10.3389/fphar.2019.01244
72. Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M. (2018) Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* vol. 392, no 10145, pp. 387–399. doi:10.1016/S0140-6736(18)31133-4
73. Wagner H., Angiolillo D.J., Ten Berg J.M. (2014) Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *J Thromb and Thrombolysis.* vol. 38, no 2, pp. 127–136. doi:10.1007/s11239-013-0987-8
74. Knebel S.M., Sprague R.S., Stephenson A.H. (2015) Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* vol. 116–117, pp. 131–135. doi:10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002
75. Ferretti G., Rabini R.A., Bacchetti T. (2002) Glycated low density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab.* vol. 87, no 5, pp. 2180–2184. doi:10.1210/jcem.87.5.8466
76. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. (2001) Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* vol. 24, no 8, pp. 1476–1485. doi:10.2337/diacare.24.8.1476
77. Bucala R., Tracey K.J., Cerami A. (1991) Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest.* vol. 87, no 2, pp. 432–438. doi:10.1172/JCI115014
78. Li Y., Woo V., Bose R. (2001) Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* vol. 280, no 4, pp. 1480–1489. doi:10.1152/ajpheart.2001.280.4.h1480
79. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. (2005) Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes.* vol. 54, no 8, pp. 2430–2435. doi:10.2337/diabetes.54.8.2430
80. Koch K.L., Calles-Escandón J. (2015) Diabetic gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* vol. 44, no 1, pp. 39–57. doi:10.1016/j.gtc.2014.11.005
81. Angiolillo D.J., Jakubowski J.A., Ferreira J.L. (2014) Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* vol. 64, no 10, pp. 1005–1014. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1170
82. Hu L., Chang L., Zhang Y. (2017) Platelets Express Activated P2Y12 Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation.* vol. 136, no 9, pp. 817–833. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026995
83. Angiolillo D.J., Bernardo E., Ramirez C. (2006) Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol.* vol. 48, no 2, pp. 298–304. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.038
84. Jastrzebska M., Lisman D., Szelepajlo A. (2019) Evaluation of platelet reactivity during combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in relation to diabetes type 2 and the GPIIb/IIIa receptor gene polymorphism. *J Physiol Pharmacol.* vol. 70, no 2, pp. 175–185. doi:10.26402/jpp.2019.2.01
85. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. (2007) Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* vol. 116, no 1, pp. 85–97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
86. Baber U., Chandrasekhar J., Sartori S. (2017) Associations Between Chronic Kidney Disease and Outcomes With Use of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the PROMETHEUS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* vol. 10, no 20, pp. 2017–2025. doi:10.1016/j.jcin.2017.02.047
87. Varga A., Sandor B., Nagy K.K. (2015) Acetylsalicylic acid resistance after renal transplantation. *In vivo.* vol. 29, no 1, pp. 141–144.
88. Varga A., Sandor B., Nagy K.K. (2015) Clopidogrel resistance after renal transplantation. *In vivo.* vol. 29, no 2, pp. 301–303.

Подана/Submitted: 30.12.2020
Принята/Accepted: 18.10.2021
Контакты/Contacts: ewan2008@bk.ru