

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

АЛЯВИ А.Л., ДАВЛАТОВА Л.Ш., МАГРУПОВ Б.А., ХОДЖАНОВА Ш.И., ОДИЛОВ А.А.,  
УТЕМУРАТОВ Б.Б., АСФАНДИЁРОВА М.Д., ХАЛИЛЖОНОВ Ж.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
терапии и медицинской реабилитации»,  
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

### ХУЛОСА

#### ЮРАК ИШЕМИЯСИ КАСАЛЛИГИ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА АНТИАГРЕГАНТ ДАВОЛА-НИШГА ЧИДАМЛИЛИКНИ ЮЗАГА КЕЛТИРУВЧИ БИОКИМЁВИЙ МЕХАНИЗМЛАР

Аляви А.Л., Давлатова Л.Ш., Магрупов Б.А., Ходжанова Ш.И., Одилов А.А., Утемуратов Б.Б.,  
Асфандиёрова М.Д., Халилжонов Ж.К.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт  
маркази» ДМ, Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан оғриган беморларда антиагрегант дори воситаларига ре-зистентлик замонавий кардиологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Ацетил-салицил кислотаси ва клопидогрелнинг кенг қўлланилишига қарамай, беморларнинг бир қисмида тромбоцитлар фаоллиги юқори даражада сақланиб қолади, бу эса такрорий ишемик ҳодисалар хавфини оширади. Ушбу ҳодисанинг механизмлари кўп омилли хусусиятга эга бўлиб, биокимё-вий, яллиғланиш ва фармакокинетик таркибий қисмларни ўз ичига олади.

Ушбу шарҳнинг мақсади антиагрегант терапияга резистентликнинг биокимёвий механизмлари ҳақидаги замонавий маълумотларни тизимлаштириш, ташхис қўйиш ёндашувлари ва шахсий-лаштирилган даволаш имкониятларини кўриб чиқишдан иборат. Тромбоцитлар функционал тест-ларининг замонавий диагностик ёндашувлари (LTA, VerifyNow, Multiplate, VASP) умумлаштирил-ган.

Таҳлил PubMed, Scopus ва Web of Science халқаро маълумотлар базаларининг 2019-2025 йил-лардаги маълумотларига асосланиб амалга оширилди. Шарҳ Ўзбекистон шароитида ЮИКда ан-тиагрегантларга чидамликнинг биокимёвий омилларини ўрганишга қаратилган илмий грант до-ирасида бажарилди.

**Калит сўзлар:** антиагрегантларга резистентлик, биокимёвий механизмлар, омиллар.

### SUMMARY

#### BIOCHEMICAL MECHANISMS OF RESISTANCE TO ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Alyavi A.L., Davlatova L.Sh., Magrupov B.A., Khodjanova Sh.I., Odilov A.A., Utemuratov B.B.,  
Asfandiyyorova M.D., Khaliljonov Zh.K.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical  
Rehabilitation», Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Resistance to antiplatelet drugs in patients with ischemic heart disease (IHD) remains one of the urgent problems in modern cardiology. Despite the widespread use of acetylsalicylic acid and clopidogrel, some patients maintain high platelet activity, which increases the risk of recurrent ischemic events. The mechanisms of this phenomenon are multifactorial and include biochemical, inflammatory, and pharmacokinetic components.

The aim of this review is to systematize current data on the biochemical mechanisms of resistance to antiplatelet therapy, examine diagnostic approaches, and explore possibilities for personalized treatment. Modern diagnostic approaches using platelet function tests (LTA, VerifyNow, Multiplate, VASP) are summarized.

The analysis was conducted based on data from the international databases PubMed, Scopus, and Web of Science for the period 2019-2025. The review was carried out as part of a scientific grant aimed at studying the biochemical factors of resistance to antiplatelet agents in IHD patients in Uzbekistan.

**Keywords:** resistance to antiaggregants, biochemical mechanisms, factors.

---

---

## РЕЗЮМЕ

### БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Аляви А.Л., Давлатова Л.Ш., Магрупов Б.А., Ходжанова Ш.И., Одилов А.А., Утемуратов Б.Б., Асфандиёрова М.Д., Халилжонов Ж.К.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Резистентность к антиагрегантным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) остаётся одной из актуальных проблем современной кардиологии. Несмотря на широкое применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, у части больных сохраняется высокая тромбоцитарная активность, что повышает риск повторных ишемических событий. Механизмы данного феномена носят многофакторный характер и включают биохимические, воспалительные и фармакокинетические компоненты.

Цель настоящего обзора – систематизировать современные данные о биохимических механизмах резистентности к антиагрегантной терапии, рассмотреть диагностические подходы и возможности персонализированного лечения. Обобщены современные диагностические подходы функциональных тестов тромбоцитов (LTA, VerifyNow, Multiplate, VASP).

Анализ проведён по данным международных баз PubMed, Scopus и Web of Science за период 2019–2025 гг. Обзор выполнен в рамках научного гранта, направленного на изучение биохимических факторов резистентности к антиагрегантам при ИБС в условиях Узбекистана.

**Ключевые слова:** резистентность к антиагрегантам, биохимические механизмы, факторы.

**Р**езистентность к антиагрегантным препаратам у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) представляет собой одну из наиболее сложных и недостаточно изученных проблем современной кардиологии [9, 13, 15]. Несмотря на широкое применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела в составе стандартной антитромботической терапии, у части больных сохраняется высокая тромбоцитарная активность, что повышает риск повторных ишемических событий. [9,15]. Это явление определяют как антиагрегантную резистентность.

По данным различных исследований, частота резистентности к ацетилсалициловой кислоте колеблется от 5 до 45 %, а к клопидогрелу – до 30–40 %. Наличие столь высокой вариабельности указывает на многофакторный характер явления, где ключевую роль играют биохимические, воспалительные и фармакологические механизмы. А также, существенное значение имеют системные воспалительные реакции, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия и нарушение метаболизма арахидоновой кислоты.

Совокупность этих факторов приводит к снижению эффективности антиагрегантной терапии и, как следствие, к ухудшению прогноза у больных с ИБС. В клинических условиях это выражается в сохранении тромботического потенциала, повторных инфарктах миокарда и реваскуляризациях даже при строгом соблюдении стандартов лечения.

В настоящее время в Узбекистане данная проблема находится на ранней стадии изучения. Между тем, выявление биохимических детерминант резистентности имеет важное практическое значение: оно открывает путь к персонализированной антитромботической терапии и оптимизации схем лечения в зависимости от индивидуального профиля пациента, тем самым повышения её эффективности и снижения частоты неблагоприятных исходов у больных с ИБС.

**Цель данного обзора** – обобщить современные представления о механизмах биохимической резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ИБС, обозначить ключевые направления для дальнейших исследований и их возможное применение в клинической практике Узбекистана.

Биохимические механизмы резистентности к антиагрегантным препаратам играют ключевую роль в формировании антиагрегантной резистентности. у пациентов с ишемической болезнью сердца. Несмотря на хорошо изученный путь действия ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, ряд метаболических и клеточных процессов может сохранять активацию тромбоцитов, снижая клинический эффект терапии.

Одним из наиболее распространённых механизмов является сохранение синтеза тромбоксана А [3, 7, 19, 20]. В норме аспирин необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (COX-1), блокируя образование тромбоксана А<sub>2</sub> – основного медиатора тромбоцитарной агре-

---

гации. Однако при хроническом воспалении и активации изоформы COX-2 возможно образование тромбоксана по альтернативным путям метаболизма арахидоновой кислоты, что приводит к сохранению тромбоцитарной активности даже при регулярном приёме аспирина [3,14,16]. Кроме того, ускоренный оборот тромбоцитов у пациентов с метаболическими и воспалительными нарушениями способствует появлению молодых клеток с сохранённой активностью COX-1 до приёма следующей дозы препарата .

Вторым важным патогенетическим звеном выступает влияние системного воспаления и окислительного стресса. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, и активных форм кислорода нарушают биодоступность эндотелиального оксида азота, усиливая активацию и агрегацию тромбоцитов. Эти процессы снижают эффективность ингибирования тромбоцитарных путей даже при адекватных дозах антиагрегантов.

Таким образом, воспалительная активация эндотелия и оксидативный стресс выступают универсальными модификаторами ответа на антитромбоцитарную терапию.

Значимым фактором снижения эффективности лечения также являются лекарственные взаимодействия. Наиболее известен антагонизм между ацетилсалициловой кислотой и некоторыми нестероидными противовоспалительными средствами, конкурирующими за активный центр COX-1, что приводит к частичному блокированию эффекта аспирина. Дополнительную роль играют препараты, влияющие на биодоступность и метаболизм антиагрегантов, включая ингибиторы протонной помпы и статины, что требует особого внимания при назначении комбинированной терапии пациентам с ИБС.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) выступает не только как мощный фактор атеротромботического риска, но и как состояние, существенно ухудшающее эффективность антиагрегантной терапии [3, 16, 18]. Хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и системное воспаление создают фон, при котором активность тромбоцитов значительно повышена, а ответ на ингибирование циклоксигеназы 1 (COX-1) уменьшается. У пациентов с СД2 наблюдается ускоренный оборот тромбоцитов, что приводит к появлению новых тромбоцитов в периферическом кровотоке после того, как АСК уже блокировала COX-1 в ранее образовавшихся клетках. Такой эффект уменьшает общий ингибиторный потенциал терапии. Далее, гипергликемия и инсулинорезистентность способствуют усилению оксидативного стресса, гликации тромбоцитарных мембран, активации эндотелиальных и моноцитарных клеток, что усиливает продукцию тромбоксана  $A_2$  и повышает адгезию/активацию тромбоцитов.

И наконец, системное воспаление (повышенные уровни hs-CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и дислипидемия (высокие ЛПНП, ТГ) также ассоциированы с ухудшением ответа на АСК: это подтверждают результаты недавнего мета-анализа, где у пациентов с СД2 сниженный эффект АСК коррелировал с уровнем гликемии и липидов. В исследовании Chen В и сотр. (2025) среди пациентов с СД2 частота биохимической резистентности к АСК составила 20,8 % против 7,6 % у контролей ( $P=0,036$ ). В мета-анализе Zhang F и Zheng H (2025) показано, что клинические предикторы резистентности к АСК в популяции СД2 включают повышение уровня глюкозы натощак,  $HbA_{2c}$  и ЛПНП. Другие данные из корейского исследования с популяцией СД2 ( $n\approx 181$ ) показали частоту резистентности к АСК 9,4 % и выявили связь с возрастом и длительностью диабета.

Для успешной реализации алгоритма диагностики и профилактики антиагрегантной резистентности у пациентов с ИБС + СД2 необходимо:

- рассматривать СД2 как отдельный фактор стратификации риска антиагрегантной резистентности;
- включать в скрининг метаболические маркеры ( $HbA_{2c}$ , глюкоза натощак, HOMA-IR, BMI, уровень hs-CRP, липидный профиль);
- учитывать, что необходим контроль гликемии, липидов и воспаления до и в процессе антиагрегантной терапии, поскольку коррекция этих факторов может повысить эффективность АСК;
- при выявлении резистентности рассмотреть возможность изменения стратегии: например, подбор альтернативной или усиленной антиагрегантной терапии, возможную смену дозировки АСК или комбинирование с другими препаратами (данные пока ограничены и требуют дальнейших исследований).

Таким образом, биохимическая резистентность к антиагрегантным препаратам представляет собой результат сложного взаимодействия воспалительных, метаболических и фармакологических факторов, приводящих к сохранению тромбоцитарной активности и снижению эффективности антиагрегантной терапии.

---

---

Биохимическая резистентность к антиагрегантным препаратам формируется под влиянием целого комплекса метаболических, клеточных и сосудистых нарушений, которые снижают чувствительность тромбоцитов к ингибированию. Даже при правильном приёме аспирина или клопидогрела у части пациентов сохраняется повышенная агрегация тромбоцитов и риск повторных ишемических событий.

Аспирин, как было описано выше, подавляет активность фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), тем самым препятствуя образованию тромбоксана А<sub>2</sub>, что играет ключевую роль в снижении эффекта аспирина. Однако у некоторых пациентов этот путь остаётся частично активным. Возможные причины – неполное ацетилирование ЦОГ-1, повышенная экспрессия изоформы ЦОГ-2, а также активация альтернативных путей метаболизма арахидоновой кислоты, включающих липоксигеназу и синтез лейкотриенов. Эти обходные механизмы позволяют тромбоцитам сохранять способность к агрегации даже при приёме аспирина [12, 17].

Одним из ключевых патофизиологических факторов является оксидативный стресс, сопровождающийся избыточным образованием реактивных форм кислорода (ROS). Они способствуют активации тромбоцитов, окислению липидов клеточных мембран и инактивации оксида азота (NO), который в норме тормозит агрегацию. Нарушение равновесия между простаглицлином (PGI<sub>2</sub>) и тромбоксаном А<sub>2</sub> способствует вазоконстрикции и тромбообразованию [2, 18].

Воспалительная активация эндотелия и тромбоцитов играет существенную роль в снижении эффективности антиагрегантной терапии. Цитокины – интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α и С-реактивный белок – стимулируют экспрессию рецепторов P2Y<sub>12</sub> и усиливают внутриклеточные сигнальные пути активации тромбоцитов. Эти процессы делают тромбоциты менее чувствительными к действию как аспирина, так и клопидогрела [6, 10].

Эндотелиальная дисфункция снижает выработку простаглицлина и оксида азота – естественных ингибиторов агрегации тромбоцитов. При этом повышается продукция эндотелина-1 и адгезивных молекул, усиливающих взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. У пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом и артериальной гипертензией этот механизм выражен особенно сильно [4, 5].

Инсулинорезистентность и гипергликемия изменяют внутриклеточные сигнальные пути тромбоцитов, способствуя повышению уровня кальция и активации белков киназ, ответственных за агрегацию. Нарушения липидного обмена и повышенный уровень триглицеридов также усиливают агрегационный потенциал тромбоцитов. Эти факторы объясняют, почему аспирино-резистентность чаще встречается у пациентов с сахарным диабетом и ожирением. Вместе с тем у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа высокая остаточная тромбоцитарная реактивность ассоциируется с достоверно более высоким риском инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти. Это указывает на прогностическую значимость биохимической резистентности именно в группах высокого кардиометаболического риска. (PubMed, 2017; PubMed, 2015; ScienceDirect, 2007; BMC Cardiovascular Disorders, 2016).

Совокупность указанных биохимических механизмов формирует устойчивость тромбоцитов к стандартной антиагрегантной терапии и снижает её эффективность. В клинической практике это проявляется сохранением тромботического потенциала, рецидивами ишемических событий и более тяжёлым течением заболевания.

Понимание этих процессов имеет не только теоретическое, но и практическое значение – оно способствует разработке персонализированных стратегий антиагрегантной терапии, основанных на оценке биохимических и метаболических показателей пациента. Для исследователей и клиницистов в Узбекистане изучение данных механизмов представляет важный шаг к внедрению персонализированного подхода и оптимизации профилактики сосудистых осложнений у больных с ишемической болезнью сердца.

Ранняя и точная диагностика резистентности к антиагрегантным препаратам играет решающую роль в снижении риска повторных тромбозов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Современные подходы включают как функциональные тесты тромбоцитов, что позволяет более полно оценить индивидуальную реакцию на терапию.

Классическим методом считается оптическая агрегометрия по Борну (LTA-Light Transmission Aggregometry), основанная на измерении светопропускания плазмы после стимуляции тромбоцитов аденозиндифосфатом (АДФ) или арахидоновой кислотой. Этот метод остаётся «золотым стандартом», однако требует специализированного оборудования, свежей крови и значительных временных затрат [1, 8].

---

Альтернативой стали автоматизированные анализаторы -VerifyNow® (Accumetrics), оценивающий остаточную активность тромбоцитов при действии аспирина или клопидогрела;

– Multiplate® Analyzer, использующий импедансный метод измерения агрегации в цельной крови;  
– VASP (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein) фосфорилирование, отражающее степень блокады рецепторов P2Y<sub>12</sub>.

Эти системы обладают высокой воспроизводимостью, простотой выполнения и подходят для клинического применения. Исследования показывают, что результаты VerifyNow и Multiplate хорошо коррелируют с риском тромботических осложнений у пациентов после коронарного стентирования.

Одним из объективных биохимических показателей эффективности аспирина является уровень тромбоксана B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) в плазме или моче – стабильного метаболита тромбоксана A. Повышенные значения TXB<sub>2</sub> свидетельствуют о сохранённой активации тромбоцитов и указывают на аспирино-резистентность [8]. Дополнительное значение имеют маркеры воспаления (CRP, IL-6), оксидативного стресса (малоновый диальдегид, 8-изопростагландин F<sub>2α</sub>) и эндотелиальной дисфункции, которые часто сопровождают биохимическую резистентность.

Выявление биохимической резистентности к антиагрегантам не требует немедленной смены терапии. В первую очередь следует корректировать модифицируемые факторы, такие как контроль гликемии, липидов и воспалительных процессов, что может снижать тромбоцитарную активность и повышать эффективность препаратов. При сохраняющейся высокой резистентности могут рассматриваться изменения схемы лечения, включая корректировку дозы, замену препарата или комбинированную терапию, однако эффективность этих подходов требует дальнейшего изучения и должна подбираться индивидуально для каждого пациента.

Перспективным направлением является объединение функциональных тестов тромбоцитов с оценкой биохимических, воспалительных и метаболических маркеров для индивидуализации терапии. Биомаркеры оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции могут улучшить прогнозирование её эффективности. Для клинической практики Узбекистана такие подходы особенно актуальны для повышения эффективности профилактики тромботических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца.

### Заключение

1. Антиагрегантная резистентность у пациентов с ишемической болезнью сердца является многофакторным феноменом, обусловленным сочетанием биохимических, воспалительных механизмов, ведущих к сохранению тромбоцитарной активности несмотря на приём аспирина или клопидогрела.

2. Биохимические факторы, включая активацию COX-2, оксидативный стресс, воспаление и ускоренный оборот тромбоцитов, особенно при сахарном диабете 2 типа, существенно снижают эффективность антиагрегантов и повышают риск тромботических осложнений.

3. Современные методы диагностики, включая функциональные тесты тромбоцитов (LTA, VerifyNow, Multiplate, VASP) и генотипирование, позволяют дифференцировать причины резистентности и формировать персонализированные стратегии лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Barale C., Cavalot F., Frascaroli C., Bonomo K., Morotti A., Guerrasio A., et al. Association between High On-Aspirin Platelet Reactivity and Reduced Superoxide Dismutase Activity in Patients Affected by Type 2 Diabetes Mellitus or Primary Hypercholesterolemia. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. P. 4983. <https://doi.org/10.3390/ijms21144983>
2. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guideline for clopidogrel and CYP2C19 (2022 update). Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-clopidogrel-and-cyp2c19/>
3. Chen B., et al. Factors associated with aspirin resistance in diabetic patients: A metabolic and inflammatory profile analysis. *PLoS One*. 2025.
4. Du G., Lin Q., Wang J. A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int J Cardiol*. 2016 Vol. 220. P. 21–26.
5. Eskandarian R., Darabian M., Heshmatnia J., Ghorbani R. Acetyl salicylic acid resistance in patients with chronic stable angina and the correlation with coronary risk factors. *Saudi Med J*, 2012. P. 39–43.
6. Fan Zhang, Hongyan Zheng. Clinical Predictors of Aspirin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2025. Vol. 26(1), 26009. <https://doi.org/10.31083/RCM26009>

- 
7. Floyd C.N. Mechanisms of aspirin resistance. *Cardiovasc Res.* 2014. Vol. 103(2). P. 202–210.
  8. Khan H., Kanny O., Syed M.H., Qadura M. Aspirin Resistance in Vascular Disease: A Review Highlighting the Critical Need for Improved Point-of-Care Testing and Personalized Therapy. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23(19). P. 11317. <https://doi.org/10.3390/ijms231911317>
  9. Lodhi H., Ganapathy B., Guleria V., et al. Clopidogrel resistance and its effect on clinical outcomes in acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2024. Vol. 76(4). P. 268–270. PMC:PMC11451421. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11451421/>
  10. Parsa-kondelaji M., Mansouritorghabeh H. Aspirin and clopidogrel resistance; a neglected gap in stroke and cardiovascular practice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2003. Vol. 21. P. 79. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00522-2>
  11. Patrono C. Low-dose aspirin for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2024. Vol. 45(27). P. 2362–2376. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae324>
  12. Pereira N.L., Cresci S., Angiolillo D.J., et al. CYP2C19 Genetic Testing for Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024. Doi:10.1161/CIR.0000000000001257.
  13. Russo I., et al. Current strategies to guide the antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Int J Mol Sci.* 2024. Vol. 25(7). P. 3981. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/7/3981>
  14. Silva G.F.D., Lopes B.M., Moser V., Ferreira L.E. Impact of pharmacogenetics on aspirin resistance: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Jan. Vol. 81(1). P. 62–73. doi: 10.1055/s-0042-1758445. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918009; PMCID: PMC10014202.
  15. Sun L., et al. CYP2C192 Polymorphism Related to Clopidogrel Resistance in Patients with Coronary Heart Disease, Especially in the Asian Population: A Systematic Review and Meta-Analysis.\* 2021. PMID:33414804.
  16. Tasdemir E, Toptas T, Demir C, Esen R, Atmaca M. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2014. Vol. 119. P. 25–31. <https://doi.org/10.3109/03009734.2013.861549>
  17. Varenhorst C., et al. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel. *Eur Heart J.* 2009. Vol. 30(14). P. 1744–1752. PMID:19429918.
  18. Zhang F., Zheng H. Clinical Predictors of Aspirin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39867195/>
  19. Zhang Y., et al. VerifyNow P2Y12 PRU-guided modification of antiplatelet therap. PMC. 2023. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9588101/>
  20. Zhao Y., Li Y., Zhou Z., et al. Mechanism of Improving Aspirin Resistance. *Front Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 794417. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.794417/full>