



Генетическая резистентность к антиагрегантам и отсроченное развитие инсульта при диссекции позвоночной артерии: клиническое наблюдение

Попугаев К. А.¹, Квасников А. М.¹, Карпова О. В.¹, Сысоева А. А.¹, Кругляков Н. М.¹,
Мархулия Д. С.², Попугаева О. К.³

¹ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Представлен клинический случай мужчины 35 лет, с диссекцией левой позвоночной артерии, в связи с чем была назначена двойная антиагрегантная терапия в виде ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а также антикоагулянтная терапия эноксапарином в качестве профилактики развития тромбоэмболических осложнений. На 5 сутки у пациента появилось онемение в правых конечностях, дисфагия и дизартрия, выросла атаксия, полуптоз слева, правосторонние гемипарез и гемигипестезия. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга выявлен очаг ишемии в продолговатом мозге. Проведено фармакогенетическое тестирование с исследованием генетической резистентности к антиагрегантным препаратам с определением полиморфных вариантов rs4244285*2, rs4986893*3, rs12248560*17 гена CYP2C19. Было выявлено, что пациент являлся носителем генотипа CT по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GA по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена CYP2C19. Это соответствует варианту промежуточного метаболизатора с нечётко определённым эффектом клопидогрела. Приведённое клиническое наблюдение с развитием отсроченного ишемического инсульта после диссекции позвоночной артерии (ДПА) привлекает внимание к проблеме генетической резистентности к антиагрегантам в этой популяции пациентов. Развитие отсроченного ишемического инсульта при ДПА является основанием для определения генетической резистентности к антиагрегантам и последующему возможному изменению лечебной тактики.

Ключевые слова: диссекция позвоночной артерии; ишемический инсульт; клопидогрел; фармакогенетика; CYP2C19; тромбоз; антиагрегантная терапия; генетическая резистентность

Для цитирования:

Попугаев К. А., Квасников А. М., Карпова О. В., Сысоева А. А., Кругляков Н. М., Мархулия Д. С., Попугаева О. К. Генетическая резистентность к антиагрегантам и отсроченное развитие инсульта при диссекции позвоночной артерии: клиническое наблюдение. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(2):46–52. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-46-52>. EDN: JUZAMW.

Поступила: 25.04.2025. **В доработанном виде:** 27.05.2025. **Принята к печати:** 15.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Genetic resistance to antiplatelet agents and delayed stroke development in vertebral artery dissection: a clinical case

Konstantin A. Popugaev¹, Artem M. Kvasnikov¹, Olga V. Karpova¹, Anya A. Sysoeva¹,
Nikolay M. Kruglyakov¹, Dina S. Markhulia², Olga K. Popugaeva³

¹ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

A clinical case of a 35-year-old man with dissection of the left vertebral artery is presented, in connection with which dual antiplatelet therapy in the form of aspirin and clopidogrel, as well as anticoagulant therapy with enoxaparin, was prescribed to prevent the development of thromboembolic complications. On day 5, the patient developed numbness in the right extremities, dysphagia and dysarthria, increased ataxia, left-sided ptosis, right-sided hemiparesis and hemihypesthesia. A control MRI scan of the brain revealed a focus of ischemia in the medulla oblongata. Pharmacogenetic testing was performed with the study of genetic resistance to antiplatelet drugs with the determination of polymorphic variants rs4244285*2, rs4986893*3, rs12248560*17 of the CYP2C19 gene. It was revealed that the patient was a carrier of the CT genotype according to the rs12248560 polymorphic variant, the GA genotype according to the rs4244285 polymorphic variant, and the GG genotype according to the rs4986893 polymorphic variant of the CYP2C19 gene. This corresponds to a variant of an intermediate metabolizer with an indistinctly defined effect of clopidogrel. The above clinical observation with the development of delayed ischemic stroke after spinal artery dissection (DPA) draws attention to the problem of genetic resistance to antiplatelet agents in this patient population. The development of delayed ischemic stroke in DPA is the basis for determining genetic resistance to antiplatelet agents and the subsequent possible change in treatment tactics.

Keywords: spinal artery dissection; ischemic stroke; clopidogrel; pharmacogenetics; CYP2C19; thrombosis; antiplatelet therapy; genetic resistance

For citations:

Popugaev KA, Kvasnikov AM, Karpova OV, Sysoeva AA, Kruglyakov NM, Markhulia DS, Popugaeva OK. Genetic resistance to antiplatelet agents and delayed stroke development in vertebral artery dissection: a clinical case. *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(2):46–52. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-2-46-52>. EDN: JUZAMW.

Received: 25.04.2025. **Revision received:** 27.05.2025. **Accepted:** 15.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Диссекция позвоночной артерии (ДПА) представляет собой проникновение крови из просвета позвоночной артерии (ПА) через повреждённую интиму сосуда в его стенку с дальнейшим распространением крови между слоями ПА [1]. ДПА может быть как спонтанной, так и травматической [2]. Спектр клинической картины ДПА варьирует от бессимптомного течения до развития тяжёлого инсульта и даже летального исхода на фоне полного разрыва ПА [3]. Однако наиболее частыми клиническими проявлениями ДПА в остром периоде заболевания являются цефалгия и боль в шее, головокружение [4]. Учитывая возможность развития нетравматической ДПА с отсутствием клинических проявлений, точная частота этой патологии неизвестна. Однако в популяции пациентов с травматическим повреждением, которым, как правило, выполняют достаточный для выявления ДПА объём диагностических исследований, эту патологию выявляют у 70–77 % пациентов с переломом шейного отдела позвоночника и примерно у 20 % пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [5, 6]. Наиболее часто ДПА развивается у пострадавших в результате падения и дорожно-транспортных происшествий [7].

В 1999 году была предложена Денверская классификация ДПА, основанная на морфологической картине повреждения артерии (табл. 1) [8].

Таблица 1

Денверская классификация диссекции позвоночной артерии

Table 1

Denver classification of vertebral artery dissection

Степень	Морфологическая характеристика
I	Диссекция с сужением просвета артерии менее 25 %
II	Диссекция / интрамуральная гематома с сужением просвета артерии более 25 % с внутрипросветным тромбозом или отслоением интимы
III	Псевдоаневризма
IV	Окклюзия просвета
V	Пересечение артерии

Частота развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу при ДПА составляет, по данным разных авторов, от 5 до 24 %, и эти значения нарастают по мере увеличения степени тяжести диссекции [6, 9]. Инсульт при ДПА

может развиваться не только в острейшем периоде заболевания, но и отсрочено [10]. Общеизвестными причинами развития отсроченного ишемического инсульта у пациентов с ДПА является артерио-артериальная тромбоэмболия и нарастание тромбоза ПА с увеличением его протяжённости [11].

Основополагающим направлением лечения пациентов с ДПА, в том числе и для вторичной профилактики развития инсульта в отсроченном периоде, является проведение своевременной и адекватной антиагрегантной терапии [12]. Теоретически наличие у пациента генетической резистентности к антиагрегантам может стать одной из возможных причин развития отсроченного ишемического инсульта у пациентов с ДПА. Однако в доступной литературе нам не удалось найти данных, посвящённых этой проблематике. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует пациента с ДПА и генетической резистентностью к антиагрегантам.

Клинический пример

Пациент Ч. 35 лет внезапно почувствовал сильную цефалгию и боль в шее при резком повороте головы во время управления автомобилем. Пациент принимал нестероидные противовоспалительные препараты, и за медицинской помощью обратился на третьи сутки, когда появилось головокружение и усилилась боль в шее. Пациент был доставлен в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России с направительным диагнозом «Синдром вертебробазилярной артериальной системы».

При поступлении ясное сознание, мозжечковая дизартрия, вестибуло-атактический синдром. Другой очаговой симптоматики не выявлялось. При доплерографии магистральных сосудов шеи выявлена диссекция левой позвоночной артерии. При МРТ головного мозга с контрастированием подтверждена диссекция V4 сегмента левой позвоночной артерии. Очагов ишемии головного мозга не выявлено (рис. 1).

Показаний к оперативному вмешательству не было. Начата патогенетическая двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом — 100 и 75 мг, соответственно, а также антикоагулянтная терапия эноксапарином в качестве профилактики развития тромбоэмболических венозных осложнений. В течение двух суток пациент находился в отделении нейрореанимации и затем для дальнейшей терапии был переведён в отделение неврологии в стабильном состоянии.



Рис. 1. Допплерография магистральных сосудов шеи
Fig. 1. Dopplerography of the main vessels of the neck

На 5 сутки пребывания пациента в неврологическом отделении у пациента повысились АД до 190/100 мм. рт. ст., появилось онемение в правых конечностях, дисфагия и дизартрия, выросла атаксия, развился полуптоз слева, правосторонние гемипарез и гемипарестезия. При контрольном МРТ-исследовании головного мозга выявлен очаг ишемии в продолговатом мозге (рис. 2).

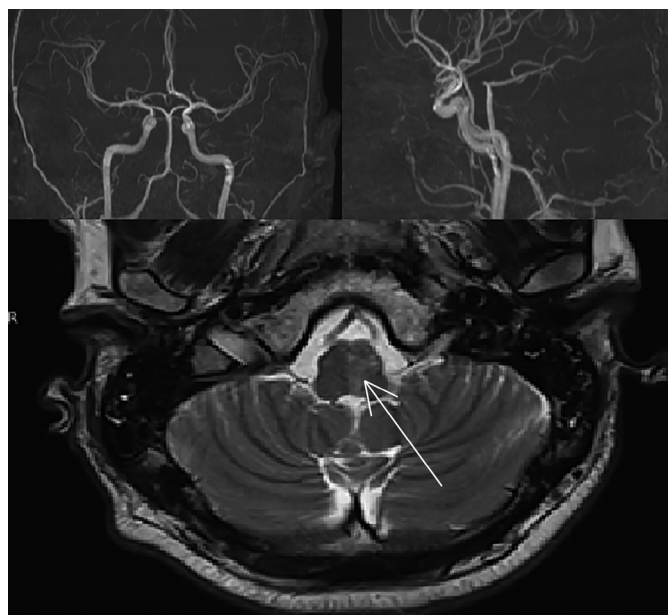


Рис. 2. МРТ-исследование головного мозга
Fig. 2. MRI examination of the brain

Пациент переведён в отделение реанимации. Проведено фармакогенетическое тестирование с исследованием генетической резистентности к антиагрегантным препаратам методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР) с определением полиморфных вариантов rs4244285*2, rs4986893*3, rs12248560*17 гена CYP2C19. Было выявлено, что пациент являлся носителем генотипа СТ по полиморфному варианту rs12248560, генотипа GA по полиморфному варианту rs4244285, генотипа GG по полиморфному варианту rs4986893 гена CYP2C19. Это соответствует варианту промежуточного метаболизатора с нечётко определённым эффектом клопидогрела. Пациент требовал коррекции антиагрегантной терапии. Клопидогрел был заменён прасутгрелом, который был назначен в дозе 10 мг. Было принято решение не назначать нагрузочную дозу. Продолжили терапию аспирином в комбинации с прасутгрелом, а также профилактическую антикоагулянтную терапию эноксапарином.

В течение последующих трёх суток нарастания неврологической симптоматики не было, гемодинамика стабилизировалась, и пациент был вновь переведён в отделение неврологии. В течение последующих двух недель очаговая неврологическая симптоматика регрессировала, и пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение / Discussion

Приведённое наблюдение является уникальным, поскольку описывает связь между наличием генетической резистентности к клопидогрелу с развитием отсроченного ишемического инсульта у пациентов с ДПА. Несмотря на то, что одной из частых причин развития инсульта в бассейне задней церебральной циркуляции является ДПА, этой патологии уделяется недостаточное внимание как со стороны клиницистов, так и, с точки зрения, качества и количества проводимых исследований. Вместе с этим патогенез развития инсульта при ДПА остаётся во многом непонятным. Это касается, прежде всего, отсроченного инсульта, поскольку ОНМК в остром периоде ДПА развивается при тяжёлом повреждении ПА и обусловлен прекращением кровотока в этой артерии [13]. Вероятно, для формирования инсульта в остром периоде ДПА необходимо наличие дополнительных анатомических факторов риска. Например, гипоплазия противоположной ПА, разомкнутый Веллизиев круг, недостаточно развитые артериальные церебральные анастомозы, грубое атеросклеротическое повреждение церебральных артерий и т. д. [15]. Однако в любом случае патогенез развития инсульта в остром периоде ДПА понятен, что нельзя сказать про отсроченный инсульт.

По данным литературы, отсроченный инсульт при ДПА обусловлен или артерио-артериальной эмболи-

ей, или увеличением протяжённости тромбоза [16]. Увеличение размеров интрамуральной гематомы, области диссекции или зоны отслоившейся интимы может приводить к нарастанию протяжённости тромбоза ПА. В настоящее время фактически отсутствуют технические возможности профилактики развития этих осложнений [17]. Проведение двойной антиагрегантной терапии является основным в профилактике развития как артерио-артериальной эмболии, так и увеличения протяжённости тромбоза [18].

Препаратами выбора для двойной антиагрегантной терапии при ДПА является комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела [19]. В ряде клинических ситуаций не удаётся добиться адекватного подавления реактивности тромбоцитов. Это может происходить вследствие нарушения абсорбции, распределения, метаболизма или элиминации антиагрегантов [20]. Если изменения абсорбции, распределения и элиминации более характерны для тяжёлых реанимационных пациентов, то нарушение метаболизма антиагрегантов может развиваться у любого пациента вне зависимости от тяжести его состояния. Обусловлено это наличием генетической резистентности к антиагрегантным препаратам на фоне генетического полиморфизма [20].

Распространённость генетической резистентности к ацетилсалициловой кислоте колеблется от 5 до 45 %, к клопидогрелу — от 20 до 45 % [21]. Однонуклеотидные полиморфизмы, включающие ЦОГ-1, ЦОГ-2 и другие гены тромбоцитов, могут изменять антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты [22]. Устойчивость к клопидогрелу обусловлена, главным образом полиморфным вариантом гена CYP2C19 [14]. Ген CYP2C19 входит в семейство генов цитохрома P450, участвующего в биоактивации клопидогрела [23]. У носителей аллелей rs4244285, rs4986893 гена CYP2C19 невозможно добиться адекватного подавления тромбоцитов [23]. Наличие rs12248560 аллеля гена CYP2C19, наоборот, повышает метаболизм клопидогрела и увеличивает риск кровотечений при его приёме.

В настоящее время отсутствуют какие-либо рекомендации относительно определения генетической резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с ДПА. Рутинное использование генетического анализа, вероятно, нецелесообразно. Однако, учитывая высокую вероятность развития отсроченного инсульта при ДПА, целесообразен поиск надёжных лабораторных маркеров среди рутинно используемых в клинической практике, которые бы помогли заподозрить наличие генетической резистентности. В популяции пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST таким маркером можно считать ST-EXTEM при проведении ротационной тромбоэластометрии [24]. В этой связи необходимо проведение исследований, направленных на попытку поиска таких критериев.

Аспирин является ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, клопидогрел — антагонистом рецептора P2Y₁₂ [25].

У пациентов с ДПА, вероятно, нет клинически обоснованного смысла определять генетическую резистентность к ацетилсалициловой кислоте, поскольку альтернативы его использования в настоящее время не существует. Исследование генетической резистентности к клопидогрелу, наоборот, имеет крайне высокое значение. При выявлении резистентности к этому препарату следует увеличить дозу клопидогрела или заменить его другим антагонистом рецептора P2Y₁₂. Существуют убедительные доказательства связи между генотипом CYP2C19 и клиническими исходами у пациентов с ОНМК по ишемическому типу. Результаты крупного метаанализа показали, что носители аллеля CYP2C19 по сравнению с «носителями» при проведении им двойной антиагрегантной терапии с использованием клопидогрела по поводу транзиторной ишемической атаки имеют достоверно повышенный риск развития инсульта, а пациенты с инсультом — повышенный риск развития повторного инсульта [26].

Прасугрел и тикагрелор являются антагонистами P2Y₁₂ рецепторов, альтернативными клопидогрелу [27]. В отличие от клопидогрела прасугрел и тикагрелор имеют существенно меньшую частоту встречаемости генетической резистентности в популяции. Так, генетическая резистентность у прасугрела описана у 3–15 % пациентов, а у тикагрелора — у 0–3 % [27]. Это обусловлено особенностями метаболизма этих антиагрегантных препаратов [28]. В этой связи при ДПА и установленной генетической резистентности к клопидогрелу следует рассматривать в качестве альтернативного антагониста P2Y₁₂ прасугрел или тикагрелор.

Некоторыми авторами высказывается точка зрения, что при наличии гетерозиготного генотипа rs 4244285 в гене CYP2C19 приводящей к синтезу не функционального фермента, в комбинации с гетерозиготным генотипом rs12248650 в гене CYP2C19, для преодоления резистентности можно увеличить дозировку клопидогрела в два раза, до 150 мг в сутки [29]. Однако на наш взгляд и по мнению ряда ведущих экспертов, такая тактика не позволит успешно преодолеть генетическую резистентность к клопидогрелу, подвергая риску развития отсроченного инсульта у пациентов с ДПА [30]. Представленное клиническое наблюдение продемонстрировало безопасность и эффективность тактики лечения пациента с ДПА, которая предусматривала продолжение антиагрегантной терапии с заменой клопидогрела на прасугрел.

Заключение / Conclusion

Приведённое клиническое наблюдение пациента с развитием отсроченного ишемического инсульта после ДПА привлекает внимание к проблеме генетической резистентности к антиагрегантам в этой популяции пациентов. Развитие отсроченного ишемического

инсульта при ДПА является основанием для определения генетической резистентности к антиагрегантам и последующему возможному изменению лечебной тактики. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения критериев инициации

диагностики генетической резистентности к антиагрегантам, а также для формирования эффективного протокола коррекции антиагрегантной терапии у пациентов с ДПА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Попугаев К. А. — разработка концепции проведения исследования, внесение принципиальных изменений, утверждение окончательного варианта статьи; *Квасников А. М.* — подготовка текста статьи, визуализация её материала; *Карпова О. В.* — редактирование текста статьи, внесение в него принципиальных изменений; *Сысоева А. А., Мархулия Д. С., Попугаева О. К.* — обработка полученного материала, участие в написании текста статьи; *Кругляков Н. М.* — редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Popugaev KA — development of the research concept, introduction of fundamental changes, and approval of the final version of the article; *Kvasnikov AM* — preparation of the article text and visualization of its material; *Karpova OV* — editing of the article text and introduction of fundamental changes; *Sysoeva AA, Markhulia DS, Popugaeva OK* — processing of the obtained material and participation in writing the article text; *Kruglyakov NM* — editing of the article text.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Попугаев Константин Александрович — д. м. н., член-корр. РАН, зам. главного врача по анестезиологии-реанимации — зав. отделением анестезиологии-реанимации №3 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация; зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация.

Автор, ответственный за переписку

e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

РИНЦ SPIN-код: 4255-4720

Квасников Артём Михайлович — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация

e-mail: Artemkvas56@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-9010>

РИНЦ SPIN-код: 7862-9704

ABOUT THE AUTHORS

Konstantin A. Popugaev — PhD, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care, Head of the Anesthesiology and Intensive Care Department No. 3, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Corresponding autor

e-mail: Stan.Popugaev@yahoo.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

RSCI SPIN code: 4255-4720

Artem M. Kvasnikov — PhD, Cand. Sci. (Med), the anesthesiologist-resuscitator; Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation

e-mail: Artemkvas56@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2136-9010>

RSCI SPIN code: 7862-9704

Карпова Ольга Валентиновна — к. м. н., заведующая неврологическим отделением для лечения и реабилитации больных с ОНМК и заболеваниями ЦНС, ассистент кафедры неврологии с курсами нейрохирургии, превентивной медицины и технологий здоровьесбережения ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация
e-mail: okarpova@fmbcfmba.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>
РИНЦ SPIN-код: 7818-8525

Сысоева Анна Андреевна — ординатор кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация
e-mail: anyasysoeva17@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5351-2667>

Кругляков Николай Михайлович — зав. отделением анестезиологии-реанимации №2 ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологический университета инноваций и непрерывного образования ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация
e-mail: nik160@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>
РИНЦ SPIN-код: 5763-0498

Мархулия Дина Спартаковна — к. м. н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиохирургических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Российская Федерация
e-mail: ninidzed@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0064-432X>
РИНЦ SPIN-код: 9861-0801

Попугаева Ольга Константиновна — к студентка 4-го курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
e-mail: popugaevaolga@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4618-9693>

Olga V. Karpova — PhD, Cand. Sci. (Med), Head of the Neurology Department for the treatment and rehabilitation of patients with stroke and CNS diseases, Assistant Professor of the Department of Neurology with courses in neurosurgery, preventive medicine, and health-saving technologies, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation
e-mail: okarpova@fmbcfmba.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>
RSCI SPIN code: 7818-8525

Anya A. Sysoeva — Resident of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation
e-mail: anyasysoeva17@list.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-5351-2667>

Nikolay M. Kruglyakov — Head of Anesthesiology and Intensive Care Department No. 2, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency; Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Biological Agency, Moscow, Russian Federation
e-mail: nik160@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>
RSCI SPIN code: 5763-0498

Dina S. Markhulia — PhD, Cand. Sci. (Med), anesthesiologist-resuscitator at the intensive care unit for cardiac surgery patients, Sklifosovsky Institute, Moscow, Russian Federation
e-mail: ninidzed@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0064-432X>
РИНЦ SPIN-код: 9861-0801

Olga K. Popugaeva — 4th-year student of the Faculty of Pediatrics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
e-mail: popugaevaolga@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4618-9693>

Список литературы / References

1. Калашникова Л. А., Добрынина Л. А. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. М.: Издательство «Вак», 2013; 208 с. [Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Dissection of cerebral arteries: ischemic stroke and other disorders. Moscow: Publishing House "Vako", 2013. (In Russ.)]. ISBN 978-5-408-01143-8.
2. Калашникова Л. А. Диссекция артерий, кровоснабжающих мозг, и нарушения мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007;1(1):41-49. [Kalashnikova LA. Dissection of cervico-cerebral arteries and cerebrovascular disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2007;1(1):41-49. (In Russ.)].

3. Яриков А.В., Логутов А.О., Муравина Е.А., и др. Диссекция брахиоцефальных и интракраниальных артерий: этиология, клиника, диагностика и лечение. *Бюллетень науки и практики*. 2023;9(5):235-256. [Yarikov AV, Logutov AO, Muravina EA, et al. Dissection of Brachiocephalic and Intracranial Arteries: Etiology, Clinic, Diagnosis and Treatment. *Bulletin of Science and Practice*. 2023;9(5):235-256. (In Russ.)]. doi: 10.33619/2414-2948/90/32.

4. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., и др. Изолированная головная и шейная боль при диссекции обеих внутренних сонных артерий (клиническое наблюдение). *Астраханский медицинский журнал*. 2019;1:108-115. [Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA, et al. Isolated headache and cervical pain in dissection of both internal carotid arteries (clinical case). *Astrakhan Medical Journal*. 2019;1:108-115. (In Russ.)]. doi: 10.17021/2019.14.1.108.115.
5. Biffi WL, Moore EE, Elliott JP, et al. The devastating potential of blunt vertebral arterial injuries. *Ann Surg*. 2000 May;231(5):672-81. doi: 10.1097/0000658-200005000-00007.
6. Fassett DR, Dailey AT, Vaccaro AR. Vertebral artery injuries associated with cervical spine injuries: a review of the literature. *J Spinal Disord Tech*. 2008 Jun;21(4):252-8. doi: 10.1097/BSD.0b013e3180cab162.
7. Temperley HC, McDonnell JM, O'Sullivan NJ, et al. The Incidence, Characteristics and Outcomes of Vertebral Artery Injury Associated with Cervical Spine Trauma: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2023 May;13(4):1134-1152. doi: 10.1177/21925682221137823.
8. Biffi WL, Moore EE, Offner PJ, et al. Optimizing screening for blunt cerebrovascular injuries. *Am J Surg*. 1999 Dec;178(6):517-22. doi: 10.1016/s0002-9610(99)00245-7.
9. Lebl DR, Bono CM, Velmahos G, et al. Vertebral artery injury associated with blunt cervical spine trauma: a multivariate regression analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Jul 15;38(16):1352-61. doi: 10.1097/BRS.0b013e318294bacb.
10. Lichy C, Metso A, Pezzini A, et al.; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients-Study Group. Predictors of delayed stroke in patients with cervical artery dissection. *Int J Stroke*. 2015 Apr;10(3):360-3. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00954.x.
11. Harrigan MR. Ischemic Stroke due to Blunt Traumatic Cerebrovascular Injury. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):353-360. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026810.
12. Vankawala J, Yi Z, Koneru M, et al. Evaluating the Role of Imaging Markers in Predicting Stroke Risk and Guiding Management After Vertebral Artery Injury: A Retrospective Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2025 Jun 3;ajnr.A8866. doi: 10.3174/ajnr.A8866.
13. Teasdale B, Owolo E, Padmanaban V, et al. Traumatic Vertebral Artery Injury: Diagnosis, Natural History, and Key Considerations for Management. *J Clin Med*. 2025 May 2;14(9):3159. doi: 10.3390/jcm14093159.
14. Esposito EC, Kufera JA, Wolff TW, et al. Factors associated with stroke formation in blunt cerebrovascular injury: An EAST multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2022 Feb 1;92(2):347-354. doi: 10.1097/TA.0000000000003455.
15. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov;112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.
16. Scott WW, Sharp S, Figueroa SA, et al. Clinical and radiological outcomes following traumatic Grade 3 and 4 vertebral artery injuries: a 10-year retrospective analysis from a Level I trauma center. The Parkland Carotid and Vertebral Artery Injury Survey. *J Neurosurg*. 2015 May;122(5):1202-7. doi: 10.3171/2014.9.JNS1461.
17. Stein DM, Boswell S, Sliker CW, et al. Blunt cerebrovascular injuries: does treatment always matter? *J Trauma*. 2009 Jan;66(1):132-43; discussion 143-4. doi: 10.1097/TA.0b013e318142d146.
18. Cothren CC, Biffi WL, Moore EE, et al. Treatment for blunt cerebrovascular injuries: equivalence of anticoagulation and antiplatelet agents. *Arch Surg*. 2009 Jul;144(7):685-90. doi: 10.1001/archsurg.2009.111.
19. Zeineddine HA, King N, Lewis CT, et al. Blunt Traumatic Vertebral Artery Injuries: Incidence, Therapeutic Management, and Outcomes. *Neurosurgery*. 2022 Apr 1;90(4):399-406. doi: 10.1227/NEU.0000000000001843.
20. Cargnin S, Ferrari F, Terrazzino S. Impact of CYP2C19 Genotype on Efficacy and Safety of Clopidogrel-based Antiplatelet Therapy in Stroke or Transient Ischemic Attack Patients: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Non-East Asian Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024 Dec;38(6):1397-1407. doi: 10.1007/s10557-023-07534-0.
21. Ivanov I, Cataldo M, Cocchiara A, Nguyen R. Vertebral Artery Dissection. *BMJ Case Rep*. 2024 Jan 9;17(1):e255923. doi: 10.1136/bcr-2023-255923.
22. Кузьмина И.М., Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Киселев К.В. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021;10(4):769-777. [Kuzmina IM, Markhuliya DS, Popugaev KA, Kiselev KV. Antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(4):769-777. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777.
23. McDermott JH, Leach M, Sen D, et al. The role of CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following ischemic stroke or transient ischemic attack. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Jul;15(7):811-825. doi: 10.1080/17512433.2022.2108401.
24. Мархулия Д.С., Попугаев К.А., Петриков С.С. и др. Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинко-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST. *Фарматека*. 2023;9/10:84-94. [Markhulia DS, Popugaev KA, Petrikov SS, et al. The influence of genetic resistance to antiplatelet agents on clinical and laboratory parameters and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Pharmateka*. 2023;9/10:84-94. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateka.2023.9-10.84-94.
25. Sammut MA, Rahman MEF, Bridge C, et al. Pharmacodynamic effects of early aspirin withdrawal after percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation treated with ticagrelor or prasugrel. *Platelets*. 2025 Dec;36(1):2507037. doi: 10.1080/09537104.2025.2507037.
26. Pan Y, Chen W, Xu Y, et al. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2017 Jan 3;135(1):21-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024913.
27. Laurent D, Dodd WS, Small C, et al. Ticagrelor resistance: a case series and algorithm for management of non-responders. *J Neurointerv Surg*. 2022 Feb;14(2):179-183. doi: 10.1136/neurintsurg-2021-017638.
28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators; Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
29. Harmsze AM, van Werkum JW, Ten Berg JM, et al. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(24):3046-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq321.
30. Minderhoud C, Otten LS, Hilken PHE, et al. Increased frequency of CYP2C19 loss-of-function alleles in clopidogrel-treated patients with recurrent cerebral ischemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jul;88(7):3335-3340. doi: 10.1111/bcp.15282.