

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ИСТИННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ

А.И. Мартынов, Е.В. Акатова*, И.В. Урлаева, О.П. Николин

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.

127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Низкая доза аспирина уменьшает риск развития повторного инфаркта миокарда и инсульта. Резистентность к аспирину может снизить эффективность лечения, именно поэтому данный вопрос обращает на себя все большее внимание. Группа ученых из университета Пенсильвании (Филадельфия, США) во главе с доктором Tilo Grosser поставила цель определить генетически обусловленный механизм развития устойчивости к аспирину и выявить специфический фенотип истинной фармакологической резистентности к аспирину. Однако в ходе исследования не было выявлено ни одного случая истинной лекарственной резистентности. Псевдорезистентность была вызвана исключительно кишечнорастворимой оболочкой таблетки аспирина.

Ключевые слова: аспирин, тромбоциты, фармакокинетика, резистентность, псевдорезистентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):301-305

True resistance and pseudoresistance to aspirin

A.I. Martynov, E.V. Akatova*, I.V. Urayeva, O.P. Nicolini

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

Low dose aspirin reduces the secondary incidence of myocardial infarction and stroke. Drug resistance to aspirin might result in treatment failure. Despite this concern, no clear definition of aspirin resistance has emerged, and estimates of its incidence have varied remarkably. Researchers from university of Pennsylvania (Philadelphia, the USA), led by Dr. Tilo Grosser, aimed to determine the specific phenotype of true pharmacological resistance to aspirin — such as might be explained by genetic causes. However the study failed to identify a single case of true drug resistance. Pseudoresistance, reflecting delayed and reduced drug absorption, complicates enteric coated but not immediate release aspirin administration.

Key words: aspirin, platelets, pharmacokinetics, resistance, pseudoresistance.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):301-305

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akev@list.ru

Введение

Антиагрегантная терапия представляет собой основу лечения и профилактики атеротромботических осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Ацетилсалициловая кислота (АСК), в свою очередь, является одним из самых часто назначаемых препаратов этой группы. Ее эффективность в первичной и вторичной профилактике инфаркта миокарда (ИМ), инсультов и сердечно-сосудистой смерти была доказана во многих клинических исследованиях.

Резистентность к ацетилсалициловой кислоте

Несмотря на внушительную доказательную базу эффективности АСК в профилактике атеротромботических осложнений, в последние годы в научной ли-

тературе стали появляться сведения о так называемой «резистентности» к аспирину. В широком смысле резистентность означает возникновение сердечно-сосудистых катастроф у пациентов, постоянно принимающих АСК или другой антиагрегант [1]. С фармакодинамической точки зрения, резистентность к АСК — это его неспособность снизить агрегацию тромбоцитов, измеренную различными способами *in vivo* и *in vitro*. Однако необходимо отметить, что единого мнения относительно определения понятия «резистентность» до сих пор не существует. Это связано в основном с тем, что до настоящего времени не разработан ни один достаточно чувствительный и специфичный тест, позволяющий оценить агрегацию тромбоцитов под влиянием того или иного антиагреганта. По данным различных исследований количество пациентов, резистентных к аспирину, колеблется от 5 до 60% [2–5]. Принимая во внимание тот факт, что миллионы людей по всему миру принимают АСК, нетрудно себе представить, какое значение этот феномен имеет для практической медицины, ведь, по сути, многие пациенты оказываются без адекватной антиагрегантной терапии. Актуальность феномена резистентности к антиагрегантам также можно оценить, имея представление о том, как он влияет на ча-

Сведения об авторах:

Мартынов Анатолий Иванович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 МГМСУ, академик РАМН

Акатова Евгения Владимировна — д.м.н., профессор той же кафедры

Урлаева Инна Владимировна — аспирант той же кафедры

Николин Олеся Петровна — к.м.н., ассистент той же кафедры

стоту сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ), и на сердечно-сосудистую смертность в общем. До настоящего времени было проведено несколько исследований, которые показали связь резистентности к АСК с возникновением сердечнососудистых катастроф.

Причины резистентности к ацетилсалициловой кислоте

Несмотря на то, что механизм действия аспирина, направленный на ацетилирование ЦОГ-1 и приводящий к подавлению синтеза тромбоксана A_2 (TxA_2) хорошо известен [6, 7], механизм резистентности до сих пор точно не установлен. По всей вероятности, ответом на этот вопрос может служить комбинация генетических, биологических и клинических факторов. Среди возможных генетических факторов резистентности можно выделить полиморфизм ЦОГ-1 и гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [8].

Несмотря на привлекательность генетической теории происхождения резистентности, она является достаточно спорной, т.к. генетический полиморфизм не может в полной мере объяснить характер возникновения резистентности, поэтому безусловный интерес представляют исследования роли других возможных факторов. Некоторые авторы выделяют отсутствие приверженности к лечению в качестве основной причины резистентности. Cotter G. и соавт. [9] обнаружили, что в группе из 73 пациентов, перенесших ИМ и принимавших АСК, процент лиц с сердечно-сосудистыми катастрофами был выше среди больных с плохой приверженностью к лечению (42%) по сравнению с теми, кто принимал препарат постоянно (6%) или был резистентен (11%). Продолжительность лечения аспирином может также вносить свой вклад в развитие резистентности, что было показано в исследовании Pulcinelli F.M. и соавт. [10], в котором изучалась эффективность АСК в отношении агрегации тромбоцитов у 150 пациентов. В итоге, несмотря на адекватное снижение агрегации через 2 мес после начала лечения АСК, в более долгосрочной перспективе наблюдалось постоянное снижение чувствительности к нему.

Клинический интерес может представлять и фармакодинамическое взаимодействие АСК с ибупрофеном, снижающим его антиагрегантный эффект из-за конкурентного взаимодействия в активном центре фермента ЦОГ-1 [11–13]. В исследовании Mc Donald и соавт. было показано увеличение относительного риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов, одновременно принимавших аспирин и ибупрофен по сравнению с группой, принимавшей только АСК [13].

Одним из объяснений резистентности к аспирину может служить и тот факт, что помимо TxA_2 -ассоциированной активации тромбоцитов существуют другие

независимые пути, происходящие при участии таких веществ, как тромбин, АДФ, адреналин или коллаген. Так, Hurlen M. и соавт. отметили, что среди пациентов с ИМ в анамнезе АСК была не способна снизить агрегацию тромбоцитов, вызванную физической нагрузкой [14]. Это наблюдение дает основание предположить, что антиагрегантный эффект АСК может сводиться к минимуму во время физической нагрузки или психоэмоционального стресса, приводящих к повышению уровня катехоламинов. Коллаген давно известен как мощный активатор тромбоцитов, и в случае повреждения является инициатором их агрегации, поэтому можно предположить, что при повышенной их чувствительности к коллагену будет наблюдаться снижение или отсутствие антиагрегантного эффекта у АСК.

В Японии было проведено исследование с участием 8 пациентов, которые были разделены на две группы в зависимости от времени кровотечения до и после приема 324 мг аспирина [15]. Трое из 8 человек были признаны резистентными к АСК, так как время кровотечения увеличилось меньше чем на два стандартных квадратичных отклонения после приема препарата. Оказалось, что концентрация коллагена, необходимая для продуцирования 50% от максимальной агрегации тромбоцитов, была значительно выше у АСК-чувствительных пациентов. Из-за малого количества испытуемых результаты не могут быть статистически значимыми, однако это дает почву для дальнейших исследований. Grundmann K. и соавт. обнаружили значительно большее количество АСК-резистентных лиц (34%) среди больных, перенесших инсульты или ИМ по сравнению с группой, не имевшей сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе [16]. Mueller M.R. и соавт. в свою очередь выявили 40%-ю резистентность к АСК у лиц с повторной окклюзией периферических артерий спустя 18 мес после проведенной ангиопластики [17]. В 2003 г. было проведено проспективное рандомизированное исследование, включившее 326 пациентов, в течение 2 лет получавших аспирин. У 5% ($n=17$) с лабораторно доказанной резистентностью к АСК риск смерти, ИМ или инсульта был в три раза выше [18].

Истинная лекарственная резистентность к АСК может возникнуть в результате неспособности его достичь молекулярной мишени, неспособности ацетилировать ЦОГ-1, несмотря на достаточную концентрацию в тромбоцитах, или неспособности ацетилированной ЦОГ-1 подавить образование тромбоксана. Одним из наглядных примеров исследования резистентности к АСК является работа группы ученых из Филадельфии под руководством T. Grosser. Целью исследования было выявление фенотипа истинной генетически обусловленной резистентности к АСК [19]. Также авторы попытались оценить, была ли резистентность специфична только для АСК или распространялась на другой

Таблица 1. Резистентность к аспирину 325 мг в фазах исследования 1 и 2. Оценка результатов по уровню агрегации тромбоцитов [19]

	Группа 1 (Простой аспирин; 8 ч после приема препарата; (n=40))		Группа 2 (Аспирин с покрытием; 8 ч после приема препарата; (n=210))		Группа 3 (Аспирин с покрытием; 4 ч после приема препарата; n=150)	
Аспирин ex vivo, % (n)	-	+	-	+	-	+
Резистентные к аспирину в фазе 1, % (n)	0 (0/40)	0 (0/40)	17 (35/210)	0 (0/210)	49 (73/150)	12 (18/150)
Резистентные к аспирину в фазе 1 и фазе 2, % (n)	0 (0/40)	0 (0/40)	6 (12/209)	0 (0/210)	20 (30/150)	4 (6/150)
Применялся аспирин простой или покрытый кишечнорастворимой оболочкой, эффективность препарата оценивалась через 4 и 8 ч после дозирования. Функция тромбоцитов также оценивалась в плазме, насыщенной тромбоцитами с добавлением 100 мкмоль аспирина ex vivo в течение 15 мин. Участники, у которых было снижение агрегации тромбоцитов <60%, были обозначены как резистентные к аспирину						

Таблица 2. Резистентность к аспирину 325 мг в фазах исследования 1 и 2. Оценка результатов по уровню сывороточного тромбосана [19]

	Группа 1 (Простой аспирин; 8 ч после приема препарата; (n=40))	Группа 2 (Аспирин с покрытием; 8 ч после приема препарата; (n=210))	Группа 3 (Аспирин с покрытием; 4 ч после приема препарата; (n=150))
Резистентные к аспирину в фазе 1, % (n)	3 (1/40)	24 (35/210)	59 (88/150)
Резистентные к аспирину в фазе 1 и фазе 2, % (n)	0 (0/40)	7 (14/199)	26 (39/146)
Применялся аспирин простой или покрытый кишечнорастворимой оболочкой, эффективность препарата оценивалась через 4 и 8 ч после дозирования. Участники, у которых было <95% снижение сывороточного ТхВ ₂ , были обозначены как резистентные к аспирину			

ингибитор тромбоцитов (клопидогрел). В исследование были включены здоровые некурящие добровольцы в возрасте 18-55 лет, подписавшие информированное согласие и не принимавшие какие-либо другие лекарственные препараты и пищевые добавки в течение всего времени исследования.

В фазе 1 здоровые добровольцы (n=400) получали АСК в суточной дозе 325 мг. Участники исследования были поделены на 3 группы. Группа 1 (n=40) получала простую форму АСК, при этом эффективность препарата оценивалась через 8 ч после его приема. Группа 2 (n=210) получала препарат АСК с покрытием, эффективность препарата также оценивалась через 8 ч после приема. Группа 3 (n=150) получала АСК с покрытием, и эффективность препарата оценивалась через 4 ч после приема. Таким образом, группы 2 и 3 находились в равных условиях для определения эффективности аспирина, отличаясь лишь временем измерения показателей. Исходно и после приема препарата (через 4 или 8 ч) оценивались следующие показатели до и после приема аспирина: агрегация тромбоцитов, сывороточный тромбосан В₂ (ТхВ₂) и мочевой метаболит тромбосана, так называемый, 11-дегидротромбосан В₂ (11-dhТхВ₂). Количественная оценка сывороточного ТхВ₂ считается надежным биомаркером эффективности аспирина.

В фазе 1 все 40 участников, которые принимали простой аспирин (группа 1) ответили снижением агрегации тромбоцитов >60% в сравнении с исходными показателями (табл. 1). В отличие от этого, в группе 2 количество резистентных к аспирину составляло 17%, а в группе 3 – 49%. В рамках исследования было показано, что все участники, принимающие простой аспирин (группа 1), ответили уменьшением формирования сывороточного ТхВ₂ >95%. Однако, было отмечено, что при добавлении АСК к тромбоцитам резистентных добровольцев ex vivo резистентность уменьшалась: от 17% до 0% в группе 2 и от 49% до 12% в группе 3. Участники исследования, у которых снижение агрегации тромбоцитов было <60% (в сравнении с уровнем агрегации до приема АСК), были обозначены как резистентные к аспирину (n=108) и перешли в фазу 2 исследования. Те, у кого снижение агрегации было >60% (n=149), были обозначены как восприимчивые (чувствительные) к АСК и также перешли в фазу 2 [19].

В фазе 2 определялась стабильность резистентности к АСК. Спустя 14 дней после начала приема препарата обе подгруппы (восприимчивые и резистентные к аспирину) прошли повторное тестирование с одной дозой АСК. Все добровольцы группы 1 в фазе 2 ответили на аспирин снижением агрегации тромбоцитов. Только 6% в группе 2 и 20% в группе 3 ответили сни-

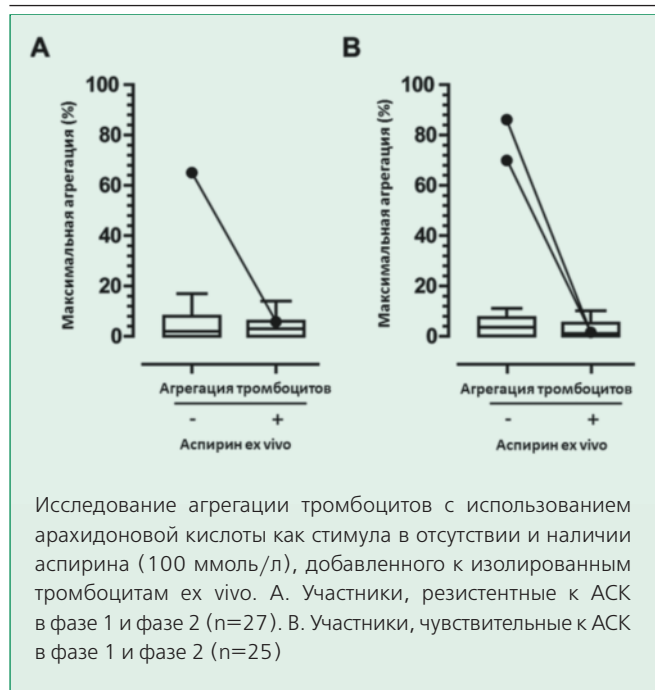


Рисунок 1. Реакция на 7-й день низкой дозы аспирина в кишечнорастворимой оболочке (81 мг) в фазе 3 [19]

жением агрегации тромбоцитов, и 7% в группе 2 и 26% в группе 3 ответили уменьшением формирования сывороточного TxB_2 (Табл. 2). Таким образом, при постоянном назначении аспирина с покрытием замедленное высвобождение лекарственного средства сводится к минимуму. Участники исследования со снижением агрегации <60% были обозначены как резистентные к АСК. Таким образом, добровольцы, резистентные к АСК в фазах 1 и 2 перешли к фазе 3. Они были сопоставимы с восприимчивыми к АСК добровольцами по полу, возрасту и расе.

В фазе 3 определяли, сохранялась ли резистентность при повторном ежедневном приеме меньшей дозы аспирина с покрытием. Также оценивалось, была ли резистентность только к аспирину или распространялась на другой ингибитор тромбоцитов, клопидогрел. На фоне приема аспирина (81 мг) и клопидогрела (75 мг) в течение 7 дней только 1 доброволец (из резистент-

ных к аспирину) не ответил на прием препарата (рис. 1). Однако, при добавлении аспирина *ex vivo* к тромбоцитам, взятым от этого добровольца, удалось добиться снижения агрегации. Кроме того, эта резистентность не была специфична только для аспирина, поскольку у этого добровольца также не было реакции на клопидогрел. Интересно то, что 2 участника исследования из восприимчивых к аспирину в фазе 1 и 2, в фазе 3 на тот же аспирин не дали ответ, а 1 из них также не ответил на клопидогрел, однако, тромбоциты от этих двух добровольцев ответили на добавление аспирина *ex vivo* [19].

Таким образом, в ходе исследования не было выявлено ни одного человека с истинной генетически обусловленной резистентностью к аспирину. Псевдорезистентность была обусловлена замедленным всасыванием лекарственного средства в связи с кишечнорастворимой оболочкой препарата, что показано и в других работах [20–24].

Аспирин блокирует только 1 путь активации тромбоцитов [25–31], и комбинация аспирина с другими антиагрегационными препаратами, такими как антагонисты рецептора $P2Y_{12}$ для АДФ, иногда является более выгодным [32]. Причиной неудачного лечения аспирином является отказ от приема препарата [33, 34], а также взаимодействие тромбоцитов [35, 36] с другими ингибиторами активной зоны фермента ЦОГ-1, такими как ибупрофен [37] или напроксен [38].

Заключение

Генетическая резистентность к аспирину существует, но она проявляется крайне редко. Покрытие аспирина может привести к желаемому эффекту, но пациенты должны принимать его регулярно каждый день. Начало проявления эффекта наступает через несколько дней, что не является проблемой при длительной терапии, но об этом свойстве следует помнить.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Martin C.P., Talbert R.L. Aspirin Resistance: An evaluation of Current Evidence and Measurement Methods. *Pharmacotherapy* 2005; 25(7):942–953.
- Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367(9510):606–17.
- Topol E.J., Easton D., Harrington R.A., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist tirofiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003;108:399–406.
- Bhatt D.L., Chew D.P., Hirsch A.T., et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363–368.
- Chen W.H., Lee P.Y., Ng W., et al. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:382A.
- Bhatt D.L., Topol E.J. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. *Med Clin North Am* 2000;84:163–179.
- Hostetter J.C., Bhatt D.L. The expanding role of Antiplatelet agents in coronary artery disease. *Minerva Cardioangiol* 2003; 51:531–46.
- Cipollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(2):246–55.
- Cotter G., Shemesh E., Zehavi M., et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004;147(2):293–300.
- Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A., et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):979–84.
- Ray W.A., Stein C.M., Hall K., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118–23.
- Livio V., Delmaschio A., Cerletti C., deGaetano G. Indomethacin prevents long-lasting inhibitory effects of aspirin on human platelet cyclooxygenase. *Prostaglandins* 1982; 23:787–96.
- MacDonald T.M., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361:573–4.

14. Hurlen M., Seljeflot I., Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000;99(5):487–94.
15. Kawasaki T., Ozeki Y., Igawa T., Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000;31:591–5.
16. Grundmann K., Jaschonek K., Kleine B., et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250(1):63–6.
17. Mueller M.R., Salat A., Stangl P., et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78(3):1003–7.
18. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):961–5.
19. Grosser T., Fries S., Lawson J.A., et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013;127(3):377–85.
20. Muir N., Nichols J.D., Clifford J.M., et al. The influence of dosage form on aspirin kinetics: implications for acute cardiovascular use. *Curr Med Res Opin* 1997;13:547–553.
21. Bochner F., Somogyi A.A., Wilson K.M. Bioequivalence of four 100 mg oral aspirin formulations in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1991;21:394–399.
22. Maree A.O., Curtin R.J., Dooley M., et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1258–1263.
23. Cox D., Maree A.O., Dooley M., et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006;37:2153–2158.
24. Peace A., McCall M., Tedesco T., et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. *J Thromb Haemost* 2010;8:2323–2325.
25. Reilly I.A., Fitzgerald G.A. Inhibition of thromboxane formation in vivo and ex vivo: implications for therapy with platelet inhibitory drugs. *Blood* 1987;69:180–186.
26. Patrono C., Ciabattini G., Pinca E., et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B₂ production in healthy subjects. *Thromb Res* 1980;17:317–327.
27. Santilli F., Rocca B., De Cristofaro R., et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin “resistance”. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:667–677.
28. Faraday N., Yanek L.R., Mathias R., et al. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation* 2007;115:2490–2496.
29. Webster S.E., Payne D.A., Jones C.I., et al. Anti-platelet effect of aspirin is substantially reduced after administration of heparin during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2004;40:463–468.
30. Valles J., Santos M.T., Aznar J., et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998;97:350–355.
31. Folts J.D., Schafer A.I., Loscalzo J., et al. A perspective on the potential problems with aspirin as an antithrombotic agent: a comparison of studies in an animal model with clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:295–303.
32. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J., et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–533.
33. Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K., et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:973–975.
34. Hennekens C.H., Schneider W.R., Hebert P.R., et al. Hypothesis formulation from subgroup analyses: nonadherence or nonsteroidal anti-inflammatory drug use explains the lack of clinical benefit of aspirin on first myocardial infarction attributed to «aspirin resistance». *Am Heart J* 2010;159:744–748.
35. Pascale S., Petrucci G., Dragani A., et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood* 2012;119:3595–3603.
36. Rocca B., Santilli F., Pitocco D., et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220–1230.
37. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C., et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809–1817.
38. William H., John A. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Antiplatelet trialists' collaboration*. *BMJ* 1994;308:235–246. .

Поступила: 19.06.2013

Принята в печать: 25.06.2013