

Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 2

Н.С. Фролова*¹, Р.М. Шахнович¹, Е.М. Казначеева¹, О.В. Сироткина²,
А.Б. Добровольский¹

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологии. Москва, Россия; ²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова РАН. Санкт-Петербург, Россия

Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 2

N.S. Frolova*¹, R.M. Shakhnovich¹, E.M. Kaznacheeva¹, O.V. Sirotkina², A.B. Dobrovolsky¹

¹A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; ²B.P. Konstantinov St. Petersburg Institute of Nuclear Physics, Russian Academy of Science. St. Petersburg, Russia

Цель. Определить частоту развития резистентности к аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клинические особенности, возможности преодоления и влияние на прогноз.

Материал и методы. Включены 100 больных с ОКС, лечившихся аспирином. В качестве критерия резистентности использован уровень агрегации тромбоцитов (АТ) с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ на 7 сут. терапии аспирином. Дополнительно был исследован метаболит тромбоксана А2 (ТхА2) – 11 дегидро тромбоксан В2 (11ДГТхВ2), а также маркеры воспаления, генетические полиморфизмы: гены субъединицы IIIa – Leu33Pro и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Результаты. Резистентность выявлена в 11 % случаев у больных с ОКС, принимавших аспирин в стандартной дозе 100 мг/сут. Большинство относилось к группе ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). У всех больных наблюдался фармакокинетический тип резистентности. Уровень 11ДГТхВ2 был выше исходно в группе ОКС, снижался на фоне терапии аспирином. 11ДГТхВ2 был выше в группе ОКСпST, чем в группе ОКС без подъема ST (ОКСбпST). Чаще наблюдался истинный тип резистентности, когда на фоне высокого уровня АТ отмечалась высокая концентрация 11ДГТхВ2. Прогноз у больных с уровнем метаболита > 438 нг/ммоль креатинина был достоверно хуже, чем у больных с низкими значениями показателя. При изучении маркеров воспаления у резистентных больных уровни интерлейкина 6 (IL-6), IL-10 и С-реактивного белка (СРБ) были достоверно выше исходно и в других точках наблюдения, чем у чувствительных. Отсутствовала достоверная связь между полиморфизмами Leu33Pro и A842G и резистентностью к аспирину, A842G встречался чаще у резистентных больных.

Заключение. У резистентных больных отмечен повышенный уровень метаболита ТхА2 (истинный тип). У больных с ОКС и высоким уровнем 11ДГТхВ2 прогноз был хуже. Резистентность к аспирину связана с активацией воспалительного процесса. Связь между развитием резистентности и наличием изученных генетических полиморфизмов отсутствовала.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; резистентность к аспирину; острый коронарный синдром; агрегация тромбоцитов; маркеры воспаления; генетические полиморфизмы.

Aim. In patients with acute coronary syndrome (ACS), to investigate the prevalence of aspirin resistance, its clinical features, prognostic effects, and potential correction.

Material and methods. The study included 100 ACS patients receiving aspirin. Aspirin resistance was diagnosed if at Day 7 of aspirin therapy, the level of platelet aggregation (PLA) with arachidonic acid was $\geq 20\%$. In addition, a thromboxane A2 (TxA2) metabolite – 11-dehydro-thromboxane B2 (11DHTxB2), as well as inflammation markers and genetic polymorphisms (sub-unit IIIa – Leu33Pro and cyclooxygenase-2 (COG) genes) were studied.

Results. Aspirin resistance was diagnosed in 11% of ACS patients, receiving aspirin in a standard dose of 100 mg/d. The majority of aspirin-resistant patients had ACS with ST segment elevation (STE-ACS). In all aspirin-resistant

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: Frolik78@mail.ru
Тел. +7-916-234-72-49

[*Фролова Н.С. (*контактное лицо) – врач палаты интенсивной терапии, ¹Шахнович Р.М. – с.н.с. отдела неотложной кардиологии, ¹Казначеева Е.М. – с.н.с. лаборатории иммунологии, ²Сироткина О.В. – с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ¹Добровольский А.Б. – в.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза].

individuals, the resistance was pharmacokinetic. The level of 11DHTxB₂, increased at baseline in ACS patients and especially in those with STE-ACS, was reduced during aspirin therapy. The combination of high PLA and high 11DHTxB₂ levels was typically associated with true aspirin resistance. In patients with metabolite levels >438 ng/mmol creatinine, prognosis was significantly worse than in those with lower levels of this parameter. In aspirin-resistant patients, the levels of interleukin-6 (IL-6), IL-10, and C-reactive protein (CRP) at baseline and throughout the study were significantly higher than in aspirin-sensitive subjects. There was no significant association between aspirin resistance and Leu33Pro or A842G polymorphisms, while A842G polymorphism was more common in aspirin-resistant patients.

Conclusion. In aspirin-resistant patients, the level of TxA₂ metabolite is increased (true resistance). In ACS individuals with high levels of 11DHTxB₂, the prognosis was worse. Aspirin resistance could be linked to inflammation activation. There was no consistent association between aspirin resistance and studied genetic polymorphisms.

Key words: Acetylsalicylic acid, aspirin resistance, acute coronary syndrome, platelet aggregation, inflammation markers, genetic polymorphisms.

В предыдущем номере журнала были опубликованы данные по резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) – аспирину у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), клиническая характеристика резистентных больных, типы резистентности, встречающиеся в данной группе (гр.). Была показана нецелесообразность увеличения дозы аспирина в качестве метода лечения резистентности [1]. Во второй части статьи будут опубликованы данные по маркерам воспаления и генетические аспекты исследования.

Материал и методы

Исследование агрегации тромбоцитов (АТ) проводилось всем больным исходно, через 7 сут., через 30 сут., а также через 6–8 мес. с момента госпитализации. Уровень оптической АТ измерялся на двухканальном лазерном анализаторе LA 230 НПФ “Биола”, в качестве индуктора использовалась арахидоновая кислота (АК) в концентрации 0,5 мг/дл.

Критерием резистентности к АСК считали уровень АТ ≥ 20 % на фоне приема препарата. Данный критерий выработан Gum P, et al. (2003) и широко используется многими исследователями [2].

Для определения уровня 11 дегидро тромбоксана В₂ (11ДГТxB₂) образцы мочи собирали при поступлении, а также утреннюю порцию мочи на 7 сут., 30 сут. и через 6–8 мес. наблюдения. Мочу помещали в пробирки с консервантом (индометацин 250 мкг) и замораживали при температуре -60°C для серийных определений. После размораживания образцы центрифугировали при комнатной температуре при 10000 g в течение 10 минут. Для определения 11ДГТxB₂ были использованы коммерческие наборы производства “Neogen”. Результаты представлялись в виде соотношения 11ДГТxB₂/креатинин (Кр) (нг/ммоль).

Иммунологические исследования выполняли в лаборатории клинической иммунологии РКНПК (руководитель – проф. Масенко В.П.) Для определения уровня интерлейкина 6 (IL-6), IL-10 использовали иммуноферментные наборы фирмы BenderMedSystems (BMS) в соответствии в инструкции изготовителя. Принцип метода заключается в определении “свободных” форм человеческих цитокинов в сыворотке методом иммуносорбции (метод ELISA). Количественное определение С-реактивного белка (СРБ) проводилось иммунофермен-

тным методом с использованием набора “Cytoimmune Science” (норма < 2,5–3 мг/л).

Генетический анализ А-842G ЦОГ-1 и Leu33Pro рецептора GPIIb осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом с использованием эндонуклеаз PstI, MnlI, ScaI и MspI как описано в более ранних работах [3–5]. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) для генетического исследования выделяли из цельной венозной крови, забранной в пробирку с ЭДТА, стандартным фенол-хлороформным методом. Для визуализации результатов продукты рестрикционного анализа подвергали электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле соответствующей концентрации, окрашивали бромистым этидием и наблюдали в УФ-свете.

Наблюдение за больными осуществлялось в течение года.

При статистической обработке результатов использовали пакеты прикладных статистических программ STATISTICA v 6.0 для каждой из непрерывных величин приведены в таблицах либо среднее (М) и стандартное отклонение (σ), либо медиана и квартили распределения. При сравнении гр. в зависимости от типа распределений анализируемых показателей использованы t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся двусторонний точный критерий Фишера. С использованием бинарной логистической регрессионной модели вычисляли отношение шансов (ОШ) и его доверительные интервалы (ДИ). Значимость регрессии (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Кривые выживаемости Каплана-Мейера оценивались по отсутствию конечных точек в течение периода наблюдения.

Результаты

Метаболит ТxA₂ – 11ДГТxB₂

У больных с ОКС наблюдалась достоверная динамика уровня 11ДГТxB₂ в моче между первыми и 7 сут. наблюдения: 610 и 438 нг/ммоль Кр, соответственно (p<0,01). В дальнейшем существенных изменений показателей не отмечено (рисунок 1).

Исходно уровень метаболита ТxA₂ был выше в гр. больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), чем в гр. ОКС без подъема ST (ОКСбпST): 935 нг/ммоль Кр vs 501 нг/ммоль Кр (p=0,04). В дру-

Таблица 1

Маркеры воспаления у больных с ОКС

Маркеры		ОКСпСТ	ОКСбпСТ	p
IL-6, пг/мл	– исходно	11,1±10,1	3,03±3,4	<0,001
	– 7 сут.	7,3±4,38	2,9±3,3	<0,001
	– 30 сут.	4,6±2,7	3,08±2,7	0,80
	– 6-8 мес.	4,6±3,8	3,3±3,4	0,69
IL-10, пг/мл	– исходно	16,5±8,8	5,06±5,4	0,003
	– 7 сут.	3,8±2,2	4,2±3,9	0,8
	– 30 сут.	4,03±3,4	3,8±3,3	0,8
	– 6-8 мес.	2,9±1,2	4,9±4,4	0,3
СРБ, мг/л	– исходно	6,87±7,8	2,31±1,71	<0,001
	– 7 сут.	11,9±2,6	6,61±6,2	0,02
	– 30 сут.	3,7±3,9	2,09±0,15	0,5
	– 6-8 мес.	2,05±2,4	3,39±2,29	0,5

гих точках достоверные различия между двумя группами отсутствовали.

В настоящее время не определено значение уровня метаболита, являющееся критерием диагностики резистентности к аспирину. Считали, что уровень 11ДГТхВ₂ у больных с ОКС выше медианы этого показателя, которая равнялась во второй точке 438 нг/ммоль Кр, отражал недостаточное подавление синтеза Тх аспирином на 7 сут.

При сопоставлении результатов по АТ с АК с данными по 11ДГТхВ₂, оказалось, что у 8 из 10 (80 %) резистентных к АСК больных наблюдался высокий уровень метаболита, что свидетельствует об истинном типе резистентности. И только у 2 больных (20 %) был ложный тип резистентности к аспирину, когда, несмотря на отсутствие подавления АТ, уровень метаболита Тх снижался (p=0,02).

У больных с ОКС в гр. с повышенным уровнем метаболита отмечался достоверно больший процент неблагоприятных событий – 37 %, тогда как в гр. с низким уровнем метаболита только в 19 % случаев (p=0,04). Та же тенденция сохраняется в гр. с ОКСпСТ и ОКСбпСТ, но различия не достигают достоверности.

На рисунке 2 приведены кривые выживаемости у больных с уровнем метаболита Тх > и < 438 нг/ммоль Кр. Кривые расходятся к 200 сут. наблюдения, различия достоверны и сохраняются до конца периода наблюдения.

Маркеры воспаления

В гр. ОКС IL-6 исходно составил 6,2±1,8 пг/мл, через 7 сут. – 4,7±4,2 пг/мл, через 30 сут. 3,9±2,8 пг/мл и в конце периода наблюдения 4,0±3,5 пг/мл. Достоверные различия отсутствовали. Уровень IL-6 исходно и через нед. был достоверно выше в гр. ОКСпСТ по сравнению с гр. ОКСбпСТ: 11,1±10,1 пг/мл vs 3,03±3,0 пг/мл исходно и 7,3±4,38 пг/мл vs 2,9±2,3 пг/мл (p<0,001).

IL-10 у больных с ОКС исходно составил 9,6±4,1 пг/мл, затем к 7 сут. – 4,1±2,8 пг/мл (p<0,05), к 30 сут. – 3,9±3,4 пг/мл и в конце периода наблюдения – 3,8±3,2 пг/мл. Этот маркер исходно был

достоверно выше в гр. ОКСпСТ по сравнению с гр. ОКСбпСТ: 16,5 пг/мл vs 5,08 пг/мл (p=0,03). В остальных точках существенных различий между двумя гр. не обнаружено.

СРБ при поступлении в гр. ОКС был 5,5±4,8 мг/л, к 7 сут. его уровень достоверно повышался – 10,3±9,6 мг/л, к концу месяца его содержание снижалось до нормальных значений 3,4±3,2 мг/л, а концу периода наблюдения стал 2,9±2,3 мг/л. СРБ исходно был выше в гр. ОКСпСТ,

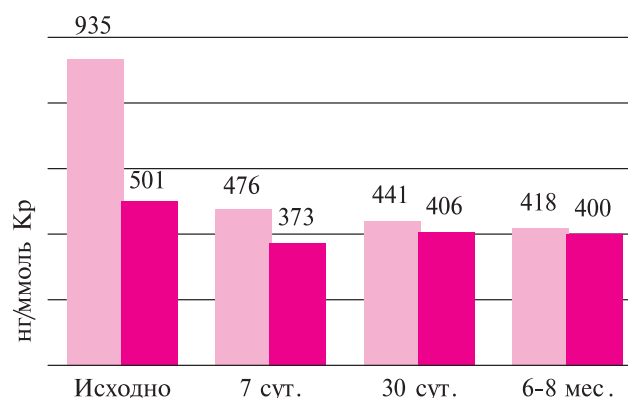


Рис. 1 Уровень метаболита ТхА2.

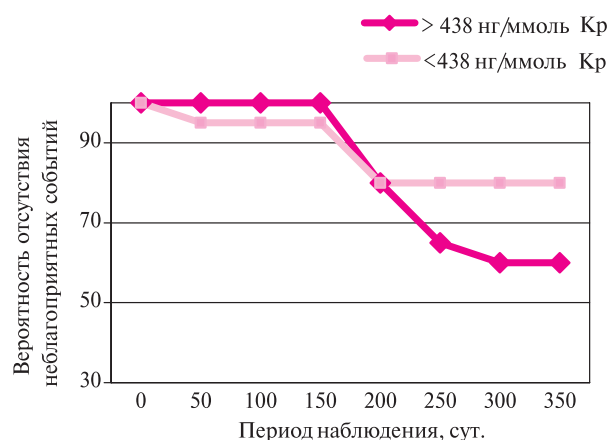


Рис. 2 Вероятность отсутствия неблагоприятных событий у больных с высоким и низким уровнем метаболита.

Таблица 2

Маркеры воспаления у резистентных и чувствительных к аспирину больных

Маркеры		R+	R-	p
IL-6	– исходно	10,4±6,3	5,67±5,9	0,015
	– 7 сут.	7,3±3,9	4,4±4,32	0,011
	– 30 сут.	6,29±3,06	55±4,3	0,03
	– 6-8 мес.	5,66±4,4	3,58±3,5	0,09
IL-10	– исходно	24,05±8,6	7,74±9,68	<0,001
	– 7 сут.	3,89±1,7	4,1±4,3	0,9
	– 30 сут.	6,13±6,1	3,6±2,76	0,006
	– 6-8 мес.	3,27±0,62	3,85±3,8	0,9
СРБ	– исходно	11,8±11,04	4,64±4,8	0,001
	– 7 сут.	15,34±13,4	9,2±8,3	0,05
	– 30 сут.	2,64±2,6	3,7±3,01	0,7
	– 6-8 мес.	0,99±0,68	2,9±2,6	0,04

Таблица 3

Частота распространения полиморфизма LeuPro/ProPro у резистентных к аспирину больных

	LeuLeu	LeuPro/ProPro
Резистентные к аспирину	8 (73 %)	3 (27 %)
Чувствительные к аспирину	62 (70 %)	27 (30 %)

Таблица 4

Частота распространения полиморфного варианта A842G у резистентных и чувствительных больных к аспирину

	AA	AG
Чувствительные к аспирину	82 (92 %)	7 (8 %)
Резистентные к аспирину	9 (82 %)	2 (18 %)

чем у больных ОКСбпСТ: 6,87±6,8 мг/л vs 2,31±1,71 мг/л ($p<0,001$), а также через неделю лечения: 11,9±2,6 мг/л vs 6,61±6,2 мг/л ($p=0,02$). В остальных точках различий между двумя гр. не обнаружено (таблица 1).

При изучении содержания маркеров у резистентных к аспирину больных, оказалось, что уровень IL-6 был достоверно выше исходно и во всех остальных точках наблюдения, чем у чувствительных пациентов. Исходные показатели IL-6 у резистентных и чувствительных к АСК больных составили 10,4±6,3 пг/мл vs 5,67±5,9 пг/мл ($p=0,015$). Через нед. уровень IL-6 был 7,3±3,9 пг/мл vs 4,4±4,3 пг/мл ($p=0,01$). Через 30 сут. показатели также достоверно различались: 6,3±3,06 пг/мл vs 3,55±4,3 пг/мл. К концу периода наблюдения сохранялась аналогичная тенденция, но отличия оказались недостоверными: 5,66±4,4 пг/мл vs 3,68±3,5 пг/мл.

IL-10 также был выше у резистентных к аспирину больных в первой точке, чем у чувствительных: 24,05±8,6 пг/мл vs 7,74±9,68 пг/мл ($p<0,001$). На 30 сут. содержание данного маркера также было выше у резистентных больных, причем различия статистически значимы: 6,13±6,1 пг/мл vs 3,6±2,76 пг/мл. В остальных точках две гр. по данному показателю существенно не различались.

Та же тенденция отмечена в отношении СРБ: исходно и через 7 сут. приема аспирина этот показатель был достоверно выше в гр. резистентных боль-

ных по сравнению с гр. чувствительных. Данные по маркерам воспаления представлены в таблице 2.

Генетический анализ

В работе был изучен полиморфизм гена субъединицы IIIa рецептора IIb/IIIa – Leu33Pro, заключающийся в моноаминокислотной замене лейцина на пролин в положении 33, также известный как P1^{A1}/P1^{A2}, а также полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) – 1 A-842G.

Полиморфизм гена гликопротеина (ГП) IIIa – Leu33Pro GPIIIa

Тип LeuLeu (дикий или исходный вариант) встречался у 30 больных (61 %) с ОКСбпСТ и у 40 (78 %) с ОКСпСТ. В 39 % случаев имели место полиморфные варианты LeuPro или ProPro у больных с ОКСбпСТ и в 23 % случаев у больных с ОКСпСТ, причем эти различия статистически значимы ($p=0,05$). Изучаемые полиморфизмы не связаны с развитием резистентности к аспирину (таблица 3). Не обнаружены значимые корреляции между наличием этих полиморфизмов и АТ с различными индукторами.

Полиморфизм гена циклооксигеназы (ЦОГ) 1 типа

Изучали мононуклеотидную замену А (аденин) на G (гуанин) в положении 842 гена ЦОГ 1 типа – фермента, который является основной точкой приложения действия АСК. Оказалось, что дикий или исходный вариант AA встречался в 100 % случаев у больных с ОКСбпСТ и в 82 % случаев у больных

с ОКСпСТ. Полиморфный вариант AG встречался в 18 % случаев у больных с ОКСпСТ. У больных с ОКСбпСТ варианты AG отсутствовали ($p=0,003$).

В работе не отмечено достоверного влияния этого полиморфизма на развитие резистентности к аспирину, однако полиморфный вариант встречался чаще в гр. резистентных больных: 18 % vs 8 % чувствительных ($p=0,3$) (таблица 4).

Отдельно изучалась взаимосвязь между уровнем АТ с различными индукторами – АК, аденозиндифосфатом (АДФ), и генетическими полиморфизмами. Выявлена слабая положительная корреляция между АДФ-индуцированной АТ и наличием полиморфизма A842G: коэффициент корреляции Спирмена $r=0,23$ ($p<0,05$).

Прогноз у больных с ОКСпСТ, имевших полиморфный вариант AG, был несколько хуже, чем у больных с диким типом, однако данные не достигали статистической значимости ($p=0,3$).

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются критерии резистентности к АСК, стандартизации методов ее выявления, необходимости рутинного исследования функции тромбоцитов у кардиологических больных на фоне антиагрегантной терапии, возможности преодоления резистентности к аспирину. По данным литературы частота выявления резистентности к аспирину составляет от 5 % до 56 % [1,2,6,7].

В качестве дополнительного метода изучения резистентности к аспирину использовано определение уровня метаболита TxA_2 , 11ДГТxB₂. Уровень метаболита TxA_2 в настоящей работе оказался значительно выше (медиана во второй точке составила 438 нг/ммоль Кр), чем результаты приведенные [8] (максимальный уровень 95 нг/ммоль Кр), что может быть связано с методическими различиями (образцы мочи замораживались и хранились с консервантом, тогда как в оригинальной работе тесты производились сразу же). Исходно отмечалось более высокое содержание данного метаболита у всех больных. На фоне терапии АСК происходило достоверное снижение уровня 11ДГТxB₂. В гр. больных с ОКСпСТ этот показатель был выше, чем в гр. ОКСбпСТ. Более высокие цифры отражают процесс массивного тромбообразования. Дальнейшее снижение показателя на фоне терапии аспирином говорит о подавлении синтеза TxA_2 . По-видимому, по уровню метаболита можно судить о резистентности к аспирину. Чем выше этот показатель, тем менее эффективна АСК. Следует отметить, что у большинства больных с ОКС в исследовании наблюдался истинный тип резистентности к аспирину: у 8 из 10 резистентных больных на фоне недостаточного подавления уровня АТ наблюдался повышенный уровень метаболита TxA_2 . Существует мало работ, сочетающих несколько видов контроля эффективности

аспирина: контроль за функцией тромбоцитов осуществлялся при помощи метода PFA-100, дополнительно определялся метаболит TxA_2 в моче. Было показано, что на фоне достаточного снижения АТ уровень метаболита оставался высоким [9].

Сохраняющийся высокий уровень метаболита связан с неблагоприятным прогнозом [8]. Аналогичные результаты были получены в настоящей работе, причем различия были достоверными.

В качестве возможных причин возникновения резистентности к АСК рассматривали активацию процесса воспаления, а также ряд генетических полиморфизмов.

Оказалось, что IL-6, IL-10 и СРБ были достоверно выше в гр. резистентных к аспирину больных. Существует небольшое количество работ, посвященных этом вопросу. Было отмечено, что повышенный уровень СРБ связан с возникновением резистентности к аспирину [10]; показано, что назначение низких доз аспирина не влияет на уровень СРБ и IL-6, однако в это исследование были включены здоровые добровольцы, у которых не наблюдалось значительного повышения воспалительных маркеров [11]; отмечено, что у больных ишемической болезнью мозга, резистентных к аспирину, уровень IL-6 был достоверно выше, чем у чувствительных больных [12]. Связь развития резистентности к АСК и повышения уровня маркеров воспаления объяснима: в состояниях, ассоциированных с активацией воспалительного процесса, нетромбоцитарные источники TxA_2 (например, моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки) и активация ЦОГ-2 могут вести к неконтролируемому синтезу Тх. Такие альтернативные источники синтеза Тх активны при СД, гиперлипидемии (ГЛП), курении, сердечной недостаточности (СН) и ОКС.

Резистентность к аспирину не была связана с генетическими полиморфизмами Leu33Pro рецептора П₁а или A842G ЦОГ-1. По этому вопросу в литературе противоречивая информация. В нескольких небольших работах было показано, что носители варианта Leu/Pro или Pro/Pro чаще бывают резистентными к АСК [13,15]. Однако есть работы, в которых связь резистентности к аспирину и этого полиморфизма недостоверна [14,16,17]. Другим возможным механизмом развития резистентности к аспирину являются различные полиморфизмы гена ЦОГ-1. В исследовании носители мутантного аллеля – 842G в 60 % случаев были резистентными к АСК [18]. Полностью противоположные результаты получены в другой работе: носители данного аллеля имели высокую чувствительность к аспирину [19]. В настоящей работе наблюдалась тенденция к более частому развитию резистентности к аспирину у носителей аллеля – 842G.

Заключение

Показано, что резистентность к аспирину, выявляемая по уровню АТ, индуцированной АК, чаще встречается у больных с ОКСпСТ, чем у больных с ОКСбпСТ. У большинства резистентных к аспирину пациентов отмечен повышенный уровень метаболита ТхА₂, что свидетельствует о ее истинном типе. У больных с ОКС с высоким уровнем 11ДГТхВ₂ был худший прогноз.

Литература

1. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М., и др. Резистентность к аспирину у больных ОКС. Часть 1. Кардиоваск тер профил 2010; 6: 40-6.
2. Gum PA. Prospective, blinded determination of the natural history of th aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. JACC 2003; 41: 961-5.
3. van Schaik R, de Wildt S, Brosens R, et al. The CYP3A4*3 allele: Is it really rare? Clinical Chemistry 2001; 47: 1104-6.
4. Sirotkina O, Novikova A, Vavilova T. The new single nucleotide polymorphisms of ADP receptor P2Y12 gene affected platelet aggregation and myocardial infarction development were found in Russia. J Thromb Haemost 2005; 3(Suppl 1): P0980.
5. Newman PJ, Derbes RS, Aster RH. The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. J Clin Invest 1989; 83: 1778-87.
6. Tarjan J. The rate of ASA non – responders among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary ASA prophylaxis. Orv Hetil 1999; 240(42): 2334-43.
7. Chen W-H, Lee P-Y, William Ng, et al. Aspirin resistance is associated with high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. JACC 2004; 43: 1122-6.
8. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxan biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.
9. Andersen K., Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. Thromb Research 2002; 108: 37-42.
10. Kahraman G, Sanin T, Killic T, et al. The frequency of aspirin resistance and its risk factors in patients with metabolic syndrome. Intern J Cardiol 2007; 115(3): 391-6.
11. Feldman, Ishwarlal J, Sridevi D, et al. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B₂ concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. JACC 2001; 37: 2036-41.
12. Englyst NA. Aspirin resistance is more common in lacunar strokes than embolic strokes and is related to stroke severity. J Cerebral Blood Flow & Metabolism 2008; 28: 1196-203.
13. Szczeplik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, aspirin and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. Br J Haematol 2000; 110: 965-7.
14. Dropinski J, Musial J, Sanak M, et al. Antithrombotic effects of aspirin based on PLA1/A2 glycoprotein IIIa polymorphism in patients with coronary artery disease. Thromb Res 2007; 119: 301-3.
15. Papp E, Havasi V, Bene J, et al. Glycoprotein IIIA gene (PIA) polymorphism and aspirin resistance: is there any correlation? Ann Pharmacother 2005; 39: 1013-8.
16. Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD, et al. PIA2 polymorphism and efficacy of aspirin. Lancet 1998; 351: 1253.
17. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa PI (A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000; 101: 1013-8.
18. Lepantalo A, Mikkelsson J, Resendiz JC, et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. Thromb Haemost 2006; 95: 253-9.
19. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: effects on response to aspirin. Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 122-30.

Поступила 06/07-2010