

Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Что можно сделать для повышения эффективности и безопасности

И.В.Жиров

ФГУ РКНПК, Москва

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, длительная терапия, ацетилсалициловая кислота.

That it is possible to make for increase efficiency and improve safety during long-term use of acetylsalicylic acid

I.V.Zhirov

Key words: acetylsalicylic, long-term treatment.

Несмотря на внедрение новых способов лечения коронарной болезни сердца (КБС), она остается лидирующей причиной смертности на всем земном шаре, за исключением экваториальной и южной Африки. В связи с этим особенно остро встает вопрос о профилактике возникновения КБС и ее осложнений.

Известно, что модификация факторов риска способна повлиять на смертность от КБС гораздо более значимо по сравнению с изощренными способами лечения. С этой точки зрения интересным представляются результаты анализа Онтарио, посвященного изучению значимости отдельных компонентов стратегии снижения сердечно-сосудистой смертности [1]. В период с 1994 по 2005 г. скорректированная по возрасту смертность от КБС в провинции Ontario уменьшилась на 35% с 191 до 125 случаев на 100 000 жителей. То есть в 2005 г. зарегистрировано меньше на 7585 смертельных случаев. Модификация факторов риска на 48% влияла на такое уменьшение (28–64%), тогда как улучшение фармакологической и хирургической терапии только на 43% (11–124%). Улучшение стратегий первичной профилактики в первичном звене оказания медицинской помощи предотвращало приблизительно 750 неблагоприятных исходов (10%). И напротив, совершенствование медицинской помощи в стационаре незначительно влияло на задержку или предотвращение смертельных исходов. Так, чрескожные интервенционные и оперативные вмешательства позволили отсрочить или предотвратить только 1% летальных исходов [1].

Известно, что, несмотря на отсутствие симптомов, уже у относительно здоровых лиц молодого возраста на аутопсиях (смерть в результате несчастного случая) находят значимые атеросклеротические поражения артерий, в том числе и коронарного русла.

Таким образом, профилактика внутрикоронарного тромбоза обоснована, особенно у пациентов высокого риска [2].

Несмотря на обилие исследований, посвященных антитромбоцитарным препаратам, до недавнего времени не было однозначного ответа на некоторые вопросы, в частности, о целесообразности применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старше 45 лет. Для участия в длительном исследовании (The Women's Health Study) (в среднем 10,1 года) были отобраны 39876 женщин: 19 934 в группу АСК и 19 942 в группу плацебо (средний возраст 54,6±7 лет), не имевших к моменту включения симптоматической сердечно-сосудистой патологии [3]. Применение АСК с целью первичной профилактики у женщин 45 лет и старше снизило риск острого нарушения мозгового кровообращения и не влияло на риск инфаркта миокарда и риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Единственной группой, в которой прием АСК предотвращал развитие острого инфаркта миокарда, была группа женщин 65 лет и старше. В настоящее время причины различной эффективности применения АСК среди мужчин и женщин до конца не ясны. Известно, что метаболизм салицилатов различается у мужчин и женщин. Большое количество пациенток является носителями, по меньшей мере, одной копии вариантного гена, единичной или двоянной мутации фермента уридиндифосфат-глюкокоронилтрансферазы 1A6 [3].

В 2002 г. опубликованы результаты метаанализа пяти наиболее крупных исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в которых были включены около 60000 пациентов без кардиоваскулярных заболеваний (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP)) (цит. по [4]). Показано, что назначение АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32%, а общее число сосудистых событий – на 15%. Не обнаружено статистически значимого влияния АСК на общую смертность и общее число инсультов, однако их количество было незначительным в каждом из объединенных в метаанализ исследований. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получавших аспирин, была выше в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Результаты метаанализа исследований, посвященных первичной профилактике, позволили установить, что назначение АСК позволяет избежать от 6 до 20 ИМ у 1000 пациентов с 5% риском развития сосудистых событий в течение 5 лет, но в то же время может вызвать от 0 до 2 геморрагических инсультов и от 2 до 4 желудочно-кишечных кровотечений. У лиц с 1% риском сосудистых осложнений в течение 5 лет назначение АСК позволяет избежать всего от 1 до 4 случаев ИМ при аналогичном риске возникновения геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений (цит. по [4]).

Еще более интересные данные были получены в новом метаанализе индивидуальных данных пациентов Antithrombotic Trialists Collaborators (2009 г.), куда были включены результаты шести рандомизированных клинических исследований по первичной профилактике [5]. В метаанализ вошли сведения о 95 000 субъектах и 3554 серьезных сосудистых событиях. Основные данные представлены в табл. 1.

Уменьшение абсолютного риска при первичной профилактике было гораздо ниже, чем при вторичной профилактике (которая также анализирова-

лась). В исследованиях по первичной профилактике прием АСК сопровождался уменьшением частоты серьезных коронарных событий на 18%, однако показатели абсолютного снижения были незначительными (0,28% против 0,34% в год, $OR=0,82$, $p<0,0001$). Данный эффект почти полностью был связан с уменьшением количества нефатальных ИМ. При этом не выявлено различий в коронарной смертности [5].

При первичной профилактике не выявлено изменений частоты инсульта (геморрагического, ишемического или суммы всех инсультов), хотя при вторичной профилактике прием АСК был ассоциирован с достоверным уменьшением частоты развития любого инсульта. Если обсуждать только результаты, касающиеся фатальных инсультов, то фатальные геморрагические инсульты превышают количество фатальных ишемических инсультов (82 против 53) и эффективность терапии АСК отсутствует [5].

Учитывая то, что АСК не оказывала достоверного изменения частоты фатальных инсультов, фатальных исходов ИБС, других сосудистых смертей, естественным является факт отсутствия влияния на сосудистую смертность при первичной профилактике ($OR\ 0,97$; $p=0,7$). Также не уменьшилась частота внесосудистой смерти ($OR=0,93$; $p=0,1$), смерти по неизвестным причинам ($OR=0,96$; $p=0,7$), общей смертности ($OR=0,95$, $p=0,1$) [5].

Таким образом, необходимость применения АСК в схеме первичной профилактики КБС обусловлена общим сердечно-сосудистым риском. До момента назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по изменению образа жизни, прекращению курения, гликемическому контролю. Необходимо подчеркнуть также необходимость контроля АД, так как для минимизации риска геморрагического мозгового инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. Большинство научных обществ, включая РМОАГ, ВНОК, АНА, АСС, ESC и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета) рекомендуют использование АСК для первичной сердечно-сосудистой профилактики. Наиболее полное описание возможных кандидатов на такое лечение содержится в рекомендациях РМОАГ (Российское медицинское общество по артериальной гипертонии): низкая доза АСК (75 мг) показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний [6–9].

Эффективность АСК при ее применении у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза несомненна. На фоне приема аспирина почти на четверть уменьшается годичный риск серьезных сосудистых событий (нефатального ИМ, нефатального инсульта, сосудистой смерти) [2, 4, 5, 7]. Известно также, что АСК при вторичной профилактике снижает общую смертность на 10% вследствие влияния на сосудистые причины [5]. Вместе с тем, остаточный риск довольно высок. В связи с этим появились специальные термины «резистентность к АСК» и «неуспех терапии АСК», которые определяют соответственно лабораторные и клинические проявления недостаточного угнетения функции тромбоцитов. Возможные причины этого приведены в табл. 2.

Теоретически можно предположить, что определение агрегации тромбоцитов *in vitro* может дать определенные выводы в отношении успешности назначенного лечения. Наиболее известные способы представлены в табл. 3.

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце



Уникальная низкодозовая комбинация
ацетилсалициловой кислоты
и гидроксида магния
для первичной и вторичной
профилактики тромбообразования

Первая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния в России

Антацидный компонент препарата – гидроксид магния, устраняет ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам



www.cardiomagnyl.ru
www.nycomed.ru

Таблица 1. Серьезные сосудистые события в исследованиях по первичной профилактике (адапт. по [5])				
Сосудистые события	АСК	Контроль	ОР	p
Нефатальный ИМ	596 (0,18)	756 (0,23)	0,77 (0,67–0,89)	Нд*
Смерть от ИБС	372 (0,11)	393 (0,12)	0,95 (0,78–1,15)	Нд
Любое серьезное коронарное событие	934 (0,28)	1115 (0,34)	0,82 (0,75–0,90)	0,00002
Нефатальный инсульт	553 (0,17)	597 (0,18)	0,92 (0,79–1,07)	Нд
Смерть от инсульта	119 (0,04)	98 (0,03)	1,21 (0,84–1,74)	Нд
Любой инсульт	655 (0,20)	682 (0,21)	0,95 (0,85–1,06)	0,4
Другая сосудистая смерть	128 (0,04)	146 (0,04)	0,89 (0,64–1,24)	Нд
Любая сосудистая смерть	619 (0,19)	637 (0,19)	0,97 (0,87–1,09)	Нд
Любое серьезное сосудистое событие	1671 (0,51)	1883 (0,57)	0,88 (0,82–0,94)	0,0001
Примечание. В скобках приведен годичный риск. Сосудистая смерть = смерть от ИБС + смерть от инсульта + другая сосудистая смерть (внезапная смерть, смерть от ТЭЛА, смерть от любого кровотечения). Нд – недостоверно.				

Таблица 2. Возможные причины, снижающие эффективность пероральных антитромбоцитарных средств, включая АСК (адапт. по [10–12])
Редуцированная биодоступность АСК
Неадекватный режим приема АСК (низкая приверженность к лечению)
Неадекватная доза АСК
Одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ибупрофена, индометацина), возможно препятствующих доступу АСК к месту связывания циклооксигеназы-1
Альтернативные пути активации тромбоцитов
Активация тромбоцитов по путям, которые не блокируются АСК (например, индукция активации тромбоцитов красными клетками: стимуляция коллагена, аденозиндифосфат, эпинефрин и тромбиновые рецепторы на тромбоцитах)
Увеличенная чувствительность тромбоцитов к коллагену и аденозиндифосфату
Биосинтез тромбосана по путям, которые не блокируются АСК (например, циклооксигеназа-2 моноцитов и макрофагов и сосудистых эндотелиальных клеток)
Увеличенный обмен тромбоцитов
Увеличенная продукция тромбоцитов костным мозгом в ответ на стресс
Генетический полиморфизм
Полиморфизм, включающий тромбоцитарные гликопротеиновые Ia/IIa, Ib/V/IX и IIb/IIIa рецепторы, а также коллагеновые и фактора Виллебранда рецепторы
Полиморфизм циклооксигеназы-1, циклооксигеназы-2, тромбосан А ₂ -синтазы или других энзимов арахидонового метаболизма
Фактор а XIII Val34Leu полиморфизм, ведущий к вариабельному угнетению активации фактора XIII малыми дозами АСК

Следует отметить, что лабораторное определение резистентности к АСК является клинически приемлемым при соблюдении ряда условий: оно должно быть независимым и последовательно связано с появлением рекуррентных сосудистых проявлений у больных, принимающих АСК; оно должно быть

стандартизировано и узаконено; клинический подход к лечению должен изменяться на основании полученных тестов, например, в рандомизированных контролируемых исследованиях должно быть показано, что возвращение лабораторных нарушений к нормальному уровню под влиянием лечения сопро-

Информация о препарате

КАРДИОМАГНИЛ (Никомед Дания АпС, Дания)
Ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид
Таблетки п.о., 75 мг + 15,2 мг; 150 мг + 30,39 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат; необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу и селективно снижает синтез тромбосана А₂, что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению свертываемости крови. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, тормозит агрегацию тромбоцитов. Обезболивающий эффект обусловлен как центральным, так и периферическим действием. Воздействует на центр терморегуляции, снижает температуру при лихорадочных состояниях. Магния гидроксид уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема препарата внутрь ацетилсалициловая кислота абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты составляет около 70%, но эта величина характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью из-за пресистемного гидролиза в слизистых оболочках ЖКТ и в печени с образованием под действием эстераз салициловой кислоты. Биодоступность салициловой кислоты составляет 80–100%. Магния гидроксид (в применяемых дозах) не влияет на биодо-

ступность ацетилсалициловой кислоты. Выводится почками. T_{1/2} ацетилсалициловой кислоты составляет около 15 мин, так как при участии эстераз она быстро гидролизует в салициловую кислоту в кишечнике, печени и плазме. T_{1/2} салициловой кислоты – около 3 ч, но при введении ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах (более 3 г) этот показатель может значительно увеличиваться в результате насыщения ферментных систем.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика заболеваний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов: тромбозов и эмболий; нестабильной стенокардии; инфаркта миокарда; нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в том числе ишемического инсульта); послеоперационный период после оперативных вмешательств на сердце и сосудах (в том числе после аортокоронарного шунтирования и чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики).

Разделы: Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Лекарственное взаимодействие, Особые указания, Передозировка – см. в инструкции по применению.

Таблица 3. Лабораторные тесты, используемые для измерения антитромбоцитарных эффектов аспирина (цит. по [10])			
Исследования	Метод	Преимущества	Ограничения
Агрегация тромбоцитов	Оптическая тромбоцитарная агрегация	Широкодоступный метод, коррелирует с клиническими данными	Неспецифический
			Сомнительная чувствительность
			Трудоемкий метод
			Зависит от интерпретации оператора и заказчика анализа
	Полуавтоматическая тромбоцитарная агрегометрия	Простой, быстрый	Неспецифический
			Сомнительная чувствительность
			Сомнительная корреляция с клиническими данными
Время кровотечения	Время кожного кровотечения	Простой, широкодоступный	Неспецифический
			Нечувствительный
			Зависит от оператора
			Ограниченная воспроизводимость
			Неопределенная корреляция с клиническими данными
Образование тромбоксана	Экскреция тромбоксана с мочой	Коррелирует с клиническими проявлениями	Сомнительная специфичность
			Сомнительная чувствительность
			Сомнительная воспроизводимость
			Нет широкой оценки метода

вождается уменьшением случаев рекуррентных судистых проявлений по мере приема аспирина. И, наконец, полные выгоды от тестирования должны перевешивать любые побочные эффекты и стоимость [11–13].

На настоящий момент не существует лабораторных систем, удовлетворяющих всем перечисленным выше условиям. Современный взгляд клиницистов на эту проблему хорошо иллюстрирован в Российских рекомендациях по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза [14]: «...Согласно общему мнению экспертов, в настоящее время нет достаточных данных, указывающих на то, что обязательное исследование функции тромбоцитов во время применения анти-тромбоцитарных препаратов может повысить клиническую эффективность лечения. Это связано, прежде всего, с отсутствием адекватной стандартизации используемых методик. Антитромбоцитарные препараты должны назначаться в соответствии с клиническими показаниями в дозах, эффективность и безопасность которых документирована в крупных контролируемых клинических испытаниях» [14].

Следовательно, основой эффективности длительной терапии АСК является прием рекомендованных эффективных доз (75–150 мг) и высокая приверженность пациента к лечению.

Как хорошо известно, рекомендуемая доза АСК различается в зависимости от клинической картины и причины для назначения АСК. Согласно последним рекомендациям, для первичной и вторичной профилактики ИБС назначение АСК в дозе 75–150 мг является клинически эффективным и сопряжено с минимальным количеством нежелательных явлений. Нагрузочная доза АСК в ранние сроки ОКС составляет 160–325 мг, при этом необходимо применять исключительно формы, не покрытые кишечнорастворимыми оболочками. Дозы АСК 325 мг используются также в случае применения данного лекарственного средства в качестве монотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Вопросы профилактики поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при назначении ацетилсалициловой кислоты до конца не изучены и остаются актуальными для клинической практики. В настоящее время, по данным литературы, очевидно лишь то, что использование кишечнорастворимых

Таблица 4. Химический состав наиболее распространенных буферных форм АСК (цит. по [15])

Asprimox	Bufferin
АСК – 325 мг	АСК – 325 мг
AlOH – 75 мг	CaCO ₃ – 158 мг
Mg(OH) ₂ – 75 мг	MgO ₂ – 63 мг

форм АСК не решает этой проблемы. Это связано с тем, что такие эффекты обусловлены системным влиянием АСК. К числу возможных механизмов относятся: индукцию апоптоза, повышение окислительного стресса, снижение синтеза простагландинов и других веществ, защищающих слизистую ЖКТ.

Все вышеперечисленное ставит перед фармакологами и клиницистами задачи создания и внедрения в клиническую практику новых форм лекарственных препаратов, способных защитить желудочно-кишечный тракт от повреждающего воздействия пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для этого были предложены так называемые буферные формы АСК, содержащие в своем составе различные антациды. Основными характеристиками данных форм являются: добавление антацидов к препаратам АСК, содержащим более 325 мг активного вещества, содержание большого количества антацидов различного строения (табл. 4).

Буферные формы АСК по праву являются наиболее критикуемыми среди всех препаратов, содержащих аспирин. Это связано с тем, что профиль безопасности их применения является неблагоприятным. Так риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ при их применении был выше, чем у кишечнорастворимых форм (75 против 5,8%) (цит. по [15]). В специальном метаанализе данного вопроса было показано, что «относительный риск развития осложнений со стороны ЖКТ при применении обычных, КР и буферных форм аспирина составляет 2,6, 2,4 и 5,3» [16]. Все это привело к тому, что «истинные» буферные формы АСК в настоящее время в кардиологии практически не применяются.

Возникает резонный вопрос – зачем поднимать проблему, решение которой не вызывает сомнений? Все дело в том, что необходимо четко понимать недостатки буферных форм АСК, заложенные их производителями изначально. Мы уже говорили о том, что содержание АСК в них является заведомо избы-

точным (более 325 мг). Все имеющиеся на настоящий момент рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов сходятся на том, что назначение минимально эффективных доз АСК (75–150 мг) является одновременно самым эффективным и самым безопасным способом повышения безопасности долгосрочной антиагрегантной терапии. Хорошо известна линейная зависимость между дозой АСК и количеством побочных, в том числе геморрагических осложнений. Можно утверждать, что крах буферных форм АСК был заложен с самого момента их создания – неправильный выбор дозировки привел к неблагоприятному профилю безопасности.

Следует подчеркнуть, что на современном российском рынке присутствуют низкодозовые формы АСК, содержащие антациды, которые не совсем верно сравнивать с «истинными» буферными формами АСК.

Создание низкодозовых форм АСК, содержащих в своем составе минимально эффективные дозировки АСК (75–150 мг) и антациды, позволяют оптимизировать эффективность и безопасность длительной терапии АСК. Особый интерес представляет препарат Кардиомагнил, который представляет собой соединение ацетилсалициловой кислоты (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с неабсорбируемым антацидом – гидроокисью магния.

Неабсорбируемые антациды являются одними из наиболее часто применяемых препаратов в гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний желудка, в том числе и язвенной болезни. Свой положительный эффект неабсорбируемые антациды реализуют через адсорбцию соляной кислоты в желудке. Кроме того, они обладают и рядом других положительных эффектов: снижают протеолитическую активность желудочного секрета (адсорбируют пепсин, снижают его активность через повышение pH среды), обладают обволакивающим свойством, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта. Гидроокись магния, является более быстродействующим антацидом по сравнению с гидроокисью алюминия, что является чрезвычайно важным моментом при использовании этого препарата в антиагрегантном лечении [16].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Правильная дозировка АСК является краеугольным камнем эффективности и безопасности длительной терапии антиагрегантами.

2. Низкодозовые формы АСК, содержащие в своем составе антациды, не совсем верно относить к буферным формам АСК.
3. Добавление антацидов к АСК может быть рекомендовано для уменьшения частоты нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Wijeunders H.C. et al. JAMA. 2009; 303: 1841–1847.
2. Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. Русский мед. журнал. 2007; 15: 16: 1245–1248.
3. Statement from Elizabeth G. Nabel, M.D., Director of the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health on the Findings of the Women's Health Study. <http://www.nih.gov/news/pr/mar2005/nhlbi-07.htm>
4. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement. Ann. Intern. Med. 2009; 150 (6): 396–404.
5. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373: 1849–1860.
6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6).
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7 (6).
8. Pearson T.A. et al on behalf of American Heart Association/American College of Cardiology. Circulation. 2002; 106: 388–391.
9. Guidelines for the management of arterial hypertension (ESH/ESC). J Hypertens. 2007.
10. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. BMJ 2004; 328: 477 doi:10.1136/bmj.328.7438.477
11. MacDonald T.M., Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet. 2003; 361: 573–574.
12. 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: 961–5.
13. Mosca L. C-reactive protein—to screen or not to screen? N Engl J Med. 2002; 347: 1615–7.
14. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (6).
15. Drug facts and comparison, 2007. USA: Wolter Kluwer Health.
16. Garcia Rodriguez L. Br J Clin Pharmacol. 2001; 52: 563–567.