

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АСПИРИНУ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

П.Я. Довгалецкий, Н.В. Фурман, Н.Ф. Пучиньян

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

Осложнением ишемической болезни сердца является атеротромбоз, приводящий к развитию острого коронарного синдрома. Атеротромбоз характеризуется внезапным повреждением атеросклеротической бляшки, ведущим к активации тромбоцитов и образованию тромба.

Аспирин - один из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, предупреждает развитие повторного инфаркта миокарда, инсульта, внезапной коронарной смерти. Но у ряда больных аспирин оказывается неэффективным. Развитие повторных тромботических осложнений на фоне терапии аспирином или резистентность к аспирину является независимым предиктором высокого коронарного риска. Имеются разноречивые данные о распространенности резистентности к аспирину, которая колеблется от 5 до 48%. Обсуждается ряд возможных причин этого явления: низкая приверженность лечению, особенности функционального состояния тромбоцитов, генетически обусловленная изменчивость рецепторов тромбоцитов и др. Для оценки вероятности повторных тромботических осложнений, обусловленных резистентностью к аспирину, предложены различные методы, основанные на определении функциональной активности тромбоцитов.

Требуется продолжение исследований, включающих достаточное количество больных, для оценки распространенности резистентности к аспирину, выявления механизмов, лежащих в основе ее развития.

Ключевые слова: резистентность к аспирину, атеротромбоз, тромбоциты, антиагрегантная терапия, функциональная активность тромбоцитов.

РФК 2006; 3: 46-50

Clinical significance of aspirin resistance in patients with cardio-vascular diseases

P.J. Dovgalevsky, N.V. Furman, N.F. Puchinian

Saratov Research Center of Cardiology, Roszdrav

Atherothrombosis is a complication of ischemic heart disease, and it leads to development of acute coronary syndrome. Atherothrombosis is characterized by sudden destruction of atherosclerotic plaque, which results into platelets activation and thrombus formation. Aspirin - one of the most widely used antiaggregant drugs, prevents development of the recurring myocardium infarction, stroke, sudden coronary death. But in number of patients aspirin is not efficient. Development of repeated thrombotic complications with aspirin therapy or resistance to aspirin is independent predictor of high coronary risk. There are controversial data about aspirin resistance incidence, which varies from 5 to 48%. Possible reasons for this are discussed: low compliance with treatment, peculiarities of functional condition of platelets, genetically given variability of platelet receptors etc. Different methods, based on estimation of platelets activity are proposed to assess the possibility of repeated thrombotic complications, caused by resistance to aspirin. Further researches including valid number of patients are needed to assess incidence of aspirin resistance and to reveal mechanisms of its development.

Key words: aspirin resistance, atherothrombosis, platelets, antiaggregant therapy, functional platelet activity.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 46-50

Определяющим моментом течения ишемической болезни сердца является атеротромбоз. По данным Национального общества по атеротромбозу (НОАТ), он занимает ведущее место среди причин смерти – 30% [1].

Атеротромбоз характеризуется внезапным повреждением атеросклеротической бляшки, ведущим к активации тромбоцитов и образованию тромба [1-3].

Циркулирующие тромбоциты обычно поддерживаются в неактивном состоянии благодаря простагландину и оксиду азота (NO), которые высвобождаются клетками эндотелия, покрывающими стенки сосуда. Клетки эндотелия также экспрессируют на своей поверхности CD39, который способен угнетать активность тромбоцитов путем превращения аденозиндифосфата (АДФ) – мощного индуктора активации тромбоцитов – в аденозинмонофосфат (АМФ). В местах повреждения стенки кровеносного сосуда тромбоциты адгезируют к обнаженному субэндоте-

лию путем взаимодействия коллагена, фактора Виллебранда (vWF) и фибронектина с их рецепторами на тромбоцитах – соответственно интегрином $\alpha 2\beta 1$, гликопротеином Ib-IX (GP Ib-IX) и интегрином $\alpha 5\beta 1$. Связывание vWF с гликопротеиновыми Ib-IX рецепторами тромбоцитов характеризует начальный (обратимый) процесс адгезии тромбоцитов к стенке сосуда. Сигнал от взаимодействия vWF с GP Ib-IX приводит к экспрессии на поверхности тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa (GP IIb/IIIa). В свою очередь GP IIb/IIIa уже способен необратимо связываться с vWF, обеспечивая прочную адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке. Тромбин и АДФ, высвобождающиеся при повреждении атеросклеротической бляшки, способствуют переходу тромбоцита в активированное состояние. Активированные тромбоциты высвобождают АДФ, тромбоцитарный фактор роста и фибриноген из гранул хранения, а также тромбоксан

A_2 (TxA_2). АДФ и TxA_2 способствуют изменению формы циркулирующих тромбоцитов и их активации. Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов связываются с фибриногеном, что ведет к формированию фибриногеновых “мостиков” между тромбоцитами – заключительному этапу их агрегации. Образующийся фибриновый каркас и дальнейшая ретракция сгустка ведет к образованию стабильного тромба [2, 4].

Теоретически блокаду агрегации тромбоцитов можно осуществить тремя путями (см. рисунок):

- воздействием на индукторы агрегации тромбоцитов и их рецепторы;
- воздействием на системы вторичных мессенджеров – соединений, передающих активирующий сигнал с поверхности тромбоцита внутрь клетки;
- воздействием на гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, с которыми связываются молекулы фибриногена.

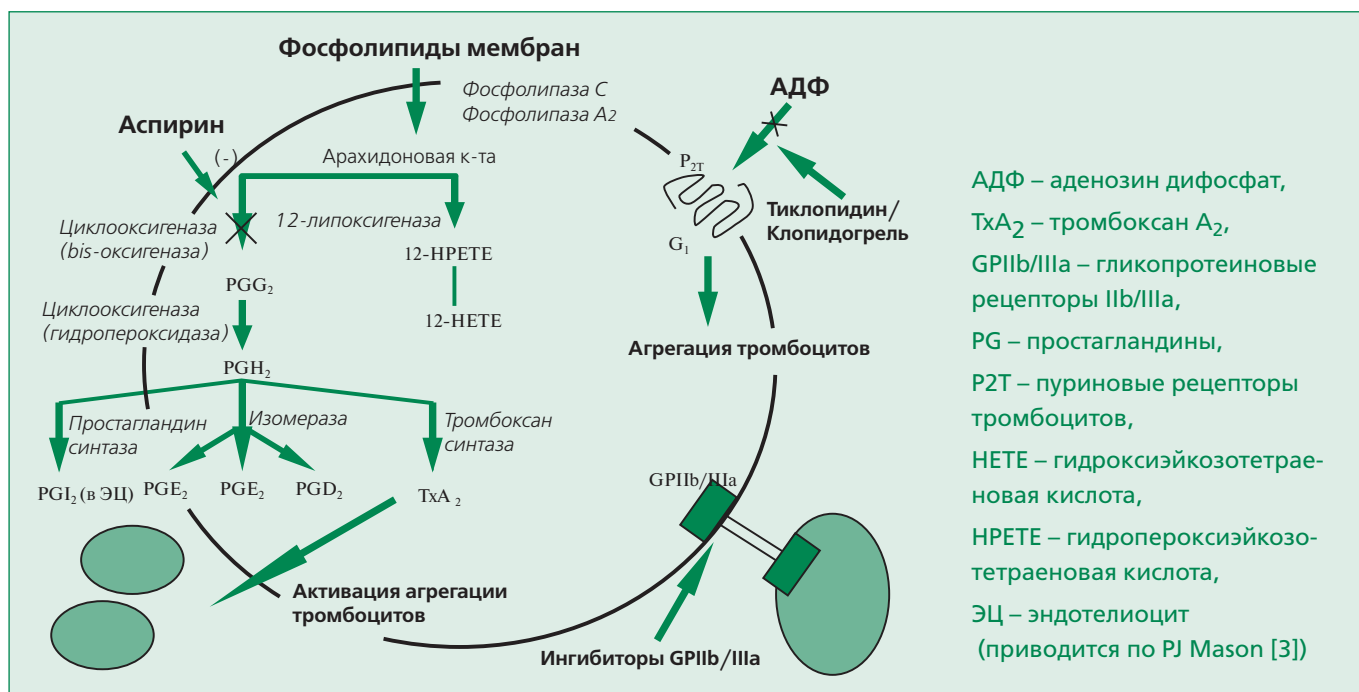
Наиболее широко применяемым сегодня антиагрегантом является аспирин, доказавший свою клиническую эффективность и безопасность в ходе многочисленных контролируемых исследований. Мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration на основе результатов 65 исследований, в которых приняли участие 59 395 пациентов с высоким риском развития сосудистых осложнений, показал, что прием аспирина снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти на 23% [5].

Аспирин действует главным образом на фермент

циклооксигеназу, влияя на биосинтез циклических простагландинов: TxA_2 , простациклина и др. Механизм действия связан с необратимым ацетилированием молекулы серина в позиции 529 молекулы циклооксигеназы. Циклооксигеназа (ЦОГ) присутствует в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Эти изоформы отличаются распределением в организме и специфичной функцией. Так, ЦОГ-1, присутствующая во многих клетках организма, отвечает в большей степени за поддержание нормального кровотока (обеспечивая динамическое равновесие между вазоконстрикторами и вазодилататорами). Концентрация ЦОГ-2 в норме не так высока, но значительно возрастает при воспалительных реакциях. При приеме обычных доз аспирина (81-325 мг в день) в первую очередь ингибируется ЦОГ-1 тромбоцитов и практически не затрагивается ЦОГ-2. Причем не нарушается и синтез специфичных вазодилататоров, например простациклина, за счет быстрого ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия сосудов [6].

Преимуществами аспирина по сравнению с другими антиагрегантами являются его широкая доступность, целенаправленность действия (аспирин ингибирует циклооксигеназу-1, препятствуя синтезу в тромбоцитах TxA_2 — мощного вазоконстриктора и индуктора активации тромбоцитов, при этом он мало влияет на ЦОГ-2 эндотелия сосудов и синтез проста циклина), быстрое достижение эффекта (начало действия через 5 мин после приема внутрь, максимальный эффект через 30-40 мин) [7].

Как показывает клинический опыт, для профилактики вторичного тромбоза у лиц повышенной группы



Механизмы агрегации тромбоцитов и возможности антиагрегантной терапии.

риска достаточная доза аспирина составляет 81-325 мг в день [8]. Однократный прием аспирина вызывает длительный функциональный дефект в уже циркулирующих тромбоцитах за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1. Так как тромбоциты не могут генерировать новую ЦОГ-1, то эффект аспирина продолжается в течение всей жизни тромбоцита (10 дней). Необходимость ежедневного приема препарата объясняется тем, что параллельно с постепенной заменой циркулирующего пула тромбоцитов ежедневно активность тромбоцитарной ЦОГ-1 восстанавливается на 10%. Установлено, что присутствие уже 20% тромбоцитов с нормальной активностью ЦОГ-1 достаточно для нормализации гемостаза [6].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты клинического применения, в ходе последних исследований было показано, что не у всех пациентов удается достичь адекватного снижения агрегации тромбоцитов и предотвратить повторный тромбоз.

Неспособность аспирина вызывать ожидаемое подавление функции тромбоцитов получило название резистентность к аспирину.

Распространенность этого явления достаточно высока и, по данным ряда авторов, составляет от 5 до 48% [9-14].

Резистентность к аспирину в значительной степени ассоциирована с повышенным риском смерти, инфаркта миокарда или инсультов по сравнению с пациентами, чувствительными к аспирину. Так, среди резистентных к аспирину пациентов риск повторной артериальной реокклюзии после ангиопластики периферических сосудов, по данным M.R. Mueller и соавт., был на 87% выше [15].

Механизмы резистентности к аспирину недостаточно изучены и не определены. По-видимому, они обусловлены сочетанием клинических, биологических и генетических факторов, оказывающих влияние на функциональную активность тромбоцитов. Как показывают исследования, поведенческие особенности, приверженность к терапии, принимаемые одновременно препараты и продолжительная терапия аспирином могут вносить свой вклад в нечувствительность к аспирину у ряда пациентов.

Так, высказывается мнение, что повышенный риск повторных ретромбозов связан на самом деле с низкой приверженностью лечению. G. Cotter и соавт. [16] сообщают, что среди 73 пациентов, получающих аспирин ежедневно после перенесенного инфаркта миокарда, риск повторных событий (смерть, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение года был значительно выше в группе малоприверженных к лечению (42%) по сравнению с соблюдавшими назначения (6%).

Сообщалось также, о роли нестероидных проти-

вовоспалительных средств (НПВС) в снижении эффективности терапии аспирином. Хотя достоверно известно, что неселективные НПВС конкурентно взаимодействуют с ЦОГ-1 и могут препятствовать ее ингибированию, нет достоверных доказательств клинической целесообразности этого потенциального взаимодействия [17, 18].

Длительный прием аспирина также может снижать чувствительность к препарату. F.M. Pulcinelli и соавт. [19], рассматривая опыт применения аспирина (100-325 мг/день) у лиц с повышенным риском атеротромбоза, показали что, несмотря на адекватную степень ингибирования функциональной активности тромбоцитов, сохраняющуюся в течение 2 мес, более длительное использование аспирина приводило к прогрессирующему снижению чувствительности к его эффектам. При этом подчеркивалось, что чувствительность к аспирину не является дозозависимой величиной.

Хотя тромбоксановый путь активации первичного гемостаза является приоритетным, активация тромбоцитов может происходить под влиянием тромбина, АДФ, адреналина и коллагена. Катехоламининдуцированная агрегация – один из таких альтернативных путей активации. M. Hurlen и соавт. [20] сообщили, что, у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда аспирин смог достичь адекватных антитромботических эффектов в покое, но был неэффективен в отношении стрессиндуцированных образцов, подтвердив, таким образом, важную роль гиперактивности симпатической нервной системы в возникновении ретромбозов.

Несомненно, что АДФ и коллаген сосудистой стенки вносят свой вклад в активацию тромбоцитов [21, 22]. D. Erlinge и соавт. у 135 пациентов с острым коронарным синдромом установили корреляцию между уровнем АДФ в крови и развитием резистентности к аспирину. Риск развития резистентности к аспирину был достоверно выше у пациентов с повышенным уровнем АДФ [22].

Более частое возникновение резистентности к аспирину в группе больных с подъемом сегмента ST (83.3 против 26.0% в группе без подъема ST) лишь подтверждает, что вещества, высвобождаемые при нарушении целостности сосудистой стенки, оказывают мощное активирующее действие на систему первичного гемостаза [22].

У большинства пациентов ЦОГ-2 эндотелиальных клеток значительно не влияла на уровень TxA_2 , так как известно, что в обычных дозах (75-325 мг/день) аспирин не угнетает активность ЦОГ-2. Однако нельзя исключать, что в ряде случаев этот путь синтеза простагландинов являлся главным в развитии устойчивости к аспирину. У таких пациентов, по G. Syrbe и

соавт.[23], необходим подбор высоких индивидуальных доз препарата для полного подавления агрегации тромбоцитов.

Артериальный тромбоз – явление многофакторное, обусловленное взаимодействием факторов неустойчивости (ишемия, повреждение, воспаление, стресс), сосудистого эндотелия и форменных элементов крови. Так, эритроциты могут стимулировать синтез TxA_2 и экспрессию серотонина, АДФ на поверхности тромбоцитов [24]. А повышенный при остром коронарном синдроме (ОКС) уровень циркулирующих в крови моноцитарно-тромбоцитарных комплексов подчеркивает роль воспаления [25].

Высказываются мнения, что определенную роль могут играть генетические факторы: полиморфизм генов ЦОГ-1 [26] и гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов [27, 28].

D.L. Bhatt и F.J. Topol [29] выделили два вида резистентности к аспирину: 1) клиническую, характеризующуюся случаями повторных тромботических осложнений у пациентов, получающих аспирин, и 2) биохимическую, для которой характерно отсутствие адекватного ингибирования тромбоцитов, выявляемого с помощью лабораторных тестов.

Кроме чисто академического интереса к причинам резистентности к аспирину, возникает вопрос о корреляции между клиническими исходами и лабораторными показателями.

По мнению ряда исследователей [9-11], такая связь есть, и с помощью лабораторных данных можно предсказать возможную неэффективность лечения конкретных больных аспирином.

Для определения вероятности повторных тромботических осложнений предложены следующие тесты:

- определение агрегации тромбоцитов оптическим методом по Борну в присутствии агонистов – АДФ и арахидоновой кислоты [10];
- система PFA-100 (Platelet Function Analyzer) [9];
- определение стабильного метаболита TxA_2 - 11-дегидротромбоксана B_2 в моче [11].

В ходе проспективного анализа (326 пациентов со стабильной стенокардией, получавших аспирин в ежедневной дозе 325 мг), проведенного в клиниках Кливленда, Р.А. Gum и соавт. [10] показали, что пациенты с выявляемой биохимической резистентностью имели более высокий риск повторного инфаркта миокарда, инсульта и внезапной сосудистой смерти (примерно в 3,1 раза). Используемый ими метод является традиционным и наиболее доступным для определения функциональной активности тромбоцитов. Он основывается на измерении степени оптического пропускания в обогащенной тромбоцитами плазме при добавлении в нее агонистов агрегации (АДФ, адреналин или коллаген).

Резистентность к аспирину определялась как значение агрегации $\geq 70\%$ с 10 мкмоль АДФ и ≥ 20 с 0.5 мг/мл арахидоновой кислоты. С помощью данного метода устойчивость к аспирину была выявлена у 5,2% пациентов [10].

При исследовании образцов крови тех же пациентов с помощью системы PFA-100 была установлена резистентность к аспирину у 9,5% [9]. Система PFA-100 моделирует кровоток в поврежденном сосуде и позволяет количественно оценить функцию тромбоцитов по закрытию малой апертуры в биологически активной мембране, содержащей коллаген и адреналин/АДФ [30, 31]. При использовании данного анализатора о резистентности к аспирину свидетельствовало время прекращения кровотока через мембрану $\leq 193 \pm 3$ с [8]. Достоинствами этого метода является использование малого образца цельной крови, без его предварительной подготовки.

По-видимому, отсутствует корреляция между результатами, полученными с помощью агрегометра и с помощью устройства PFA-100: из 17 пациентов, у которых диагностировали резистентность к аспирину с помощью агрегации, только у 4 обнаруживалась резистентность к аспирину с помощью PFA-100 [9, 10].

W.H. Chen и соавт. отметили, что у лиц со стабильной стенокардией, которым выполнялись инвазивные методы диагностики и лечения, снижались эффекты от терапии аспирином. Была показана связь между повышением уровня МВ-креатинфосфокиназы и повторными сосудистыми событиями, несмотря на проводимую антитромбоцитарную терапию [13]. Для определения функциональной активности тромбоцитов применялся турбидиметрический метод Ultegra RPFA.

J.W. Eikelboom и соавт. в ходе исследования HOPE, проанализировав истории болезни 488 пациентов, определили, что у пациентов с более высоким уровнем 11-дегидротромбоксана B_2 в моче риск сердечно-сосудистых осложнений в 2-3.5 раза выше [11]. Однако, как было выяснено позднее, уровень 11-дегидротромбоксана B_2 в моче отражает выраженность атеросклеротического процесса в целом и только отчасти может предсказать повторные сердечно-сосудистые осложнения на фоне терапии аспирином [29].

Ни в одном из опубликованных исследований не изучалась эффективность изменения терапии на основании лабораторного выявления «резистентности» к аспирину. Таким образом, резистентность к аспирину и пути ее преодоления остаются нерешенной проблемой антиагрегантной терапии.

Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу [32], возможные механизмы неэффективности терапии аспирином

включают причины, обусловленные следующими моментами:

- Биодоступностью: низкая приверженность лечению, недостижение оптимальной дозы препарата, плохая абсорбция из ЖКТ, конкурентное взаимодействие с другими принимаемыми препаратами.

- Функциональным состоянием тромбоцитов: недостаточная супрессия образования TxA_2 , быстрое обновление популяции циркулирующих тромбоцитов, стресс-индуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах, стимуляция активности тромбоцитов под влиянием АДФ и коллагена.

- Взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови: эндотелиальные клетки и моноциты могут синтезировать свой собственный TxA_2 .

Литература

1. Концепция атеротромбоза. НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ WWW.NOAT.RU.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура 1999: 464.
3. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. J Am Coll Cardiol 2005; 46:986–93
4. Bhatt DL, Topol EJ. Antiplatelet and anticoagulant therapy in the secondary prevention of ischemic heart disease. Med Clin North Am 2000; 84(1): 163-179.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324:71-86
6. Awtry EH, Loscalzo J: Aspirin. Circulation 2000, 101:1206-18
7. ESC Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2004; 25: 166-181.
8. Taylor DW, Barnett HJM, Ferguson GG et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 2179-84.
9. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88:230-5.
10. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA 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.
11. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002; 105: 1650-5.
12. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. J Neurol 2003; 250: 63-6.
13. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1122-6.
14. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2004; 126: 234S-64.
15. Mueller MR, 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; 78:1003-7.
16. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? Am Heart J 2004; 147: 293-300.
17. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001; 345:1809-17.
18. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Circulation 2003; 108:1191-5.
19. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. J Am Coll Cardiol 2004; 43:979-84.
20. 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; 99:487-94.
21. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. Stroke 2000; 31: 591-5.
22. Erlinge D, Borna C, Lazarowski E et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. Thrombosis Journal 2005; 3: 10.
23. Syrbe G, Redlich H, Weidlich B et al.: Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. Clin Appl Thromb Hemost 2001; 7: 209-13.
24. Valles J, Santos MT, 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: 350-5.
25. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. Circ Res 2003; 92: 944-6.
26. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:246-55.
27. Undas A, Brummel K, Musial J et al. PI(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. Circulation 2001; 104: 2666-72.
28. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P et al. Platelet GP IIb/IIIa (P1A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000;101:1013-8.
29. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Rev 2003; 2:15-28.
30. Kundu SK, Heilmann EJ, Sio R et al. Description of an in vitro platelet function analyzer – PFA-100. Semin Thromb Hemost 1995; 21(Suppl 2):106-12.
31. Homoncik M, Jilma B, Hergovich N et al. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. Thromb Haemost 2000; 82: 316-21.
32. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J Thromb Haemost 2005; 3: 1309-11.