

24. *Steg P. G., Bonnefoy E., Chabaud S., et al.* // *Circulation*. – 2003. – № 108 (23). – P. 2851–2856.
25. *Steg P. G., James S. K., Atar D., et al.* // *European heart journal*. – 2012. – № 33 (20). – P. 2569–2619.
26. *Taher T., Fu Y., Wagner G. S., et al.* // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – № 44 (1). – P. 38–43.
27. *Tarantini G., Razzolini R., Ramondo A., et al.* // *American journal of cardiology*. – 2005. – № 96 (11). – P. 1503–1505.
28. *Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., et al.* // *European heart journal*. – 2012. – № 33(20). – P. 2551–2567.
29. *Verheugt F. W., Gersh B. J., Armstrong P. W.* // *European heart journal*. 2006. – № 27 (8). – P. 901–904.
30. WHO Fact sheet № 310. Updated July 2013.
31. *Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D., et al.* // *European heart journal*. – 2003. – № 24 (1). – P. 94–104.
32. *Widimsky P., Wijns W., Fajadet J., et al.* // *European heart journal*. – 2010. – № 31 (8). – P. 943–957.
33. *Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S., et al.* // *American Medical Association*. – 2006. – № 295 (13). – P. 1519–1530.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА КАК ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А. Ю. Рязанова, О. В. Магницкая, А. А. Горюшкина

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [3]. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить путем принятия мер в отношении таких факторов риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности, повышенное артериальное давление, диабет и повышенный уровень липидов [4]. В последние годы появились сообщения о нестероидных противовоспалительных средствах (НПВС) как возможном факторе риска развития сердечно-сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти) [3, 4, 13].

НПВС – химически неоднородная группа лекарственных препаратов, которые широко применяются в клинической практике, причем многие из них в нашей стране можно купить без рецепта. Более тридцати миллионов людей в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40 % этих пациентов имеют возраст старше 60 лет [12].

По нашим данным 50,8 % пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение стационара города Волгограда в 2012 году с острым коронарным синдромом, принимали НПВС в качестве обезболивающего/противовоспалительного средства не реже одного раза в неделю [1]. Наиболее часто пациентами использовались комбинированные

препараты, содержащие парацетамол (47,1 % пациентов) и метамизол натрия (32,9 %). Также использовались ибупрофен (9,4 %), диклофенак (4,7 %), кеторолак (3,5 %) и нимесулид (2,4 %). Ни один из опрошенных пациентов не принимал коксибы или напроксен.

Хорошо известно, что широкое использование НПВС связано с развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Как терапевтические, так и побочные эффекты НПВС связаны преимущественно с ингибированием локального синтеза простаноидов в слизистой оболочке ЖКТ [8].

Простаноиды (простагландины PGE₂, Pgd₂, Pgf_{2α}, тромбосан A₂ и простаглицлин Pgl₂) являются вторичными мессенджерами, способными проникать через клеточные мембраны и взаимодействовать с рецепторами, сопряженными с G-белками, расположенными в исходной или окружающих клетках [14].

Источником синтеза простаноидов является арахидоновая кислота, высвобождаемая из клеточных мембран под действием фосфолипазы A₂. Из свободной арахидоновой кислоты в клетке синтезируется Pgh₂ под действием простаглицлин H синтазы, известных как циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Затем Pgh₂ под действием различных тканеспецифических синтаз метаболизируется до простаноидов (рис. 1) [14].

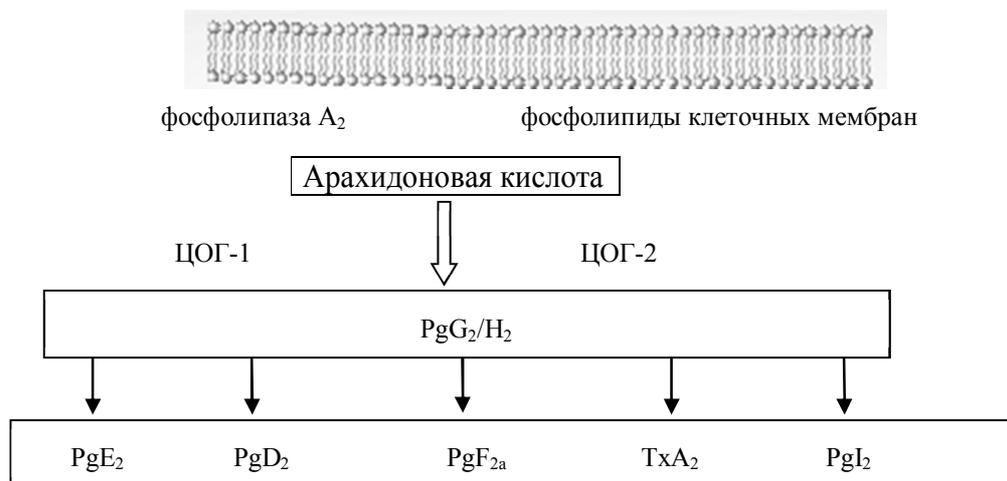


Рис. 1. Метаболизм арахидоновой кислоты (циклооксигеназный путь)

Изоферменты циклооксигеназы являются гомодимерами и каждый мономер представляет собой гем-содержащий гликопротеин. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 обладают одинаковой каталитической активностью [30], то есть окисляют арахидоновую кислоту до PGG₂ и затем до нестабильного эндопероксида P_gH₂. Однако их активность регулируется по-разному на каталитическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровне [19]. Ген ЦОГ-1 можно отнести к генам «домашнего хозяйства» (housekeeping genes) – генам, необходимым для поддержания важнейших жизненных функций организма, которые экспрессируются практически во всех тканях и клетках на относительно постоянном уровне. Гены «домашнего хозяйства» функционируют повсеместно, на всех стадиях жизненного цикла организма [17].

Ген, кодирующий ЦОГ-2, относится к непосредственно ранним генам (генам первичного ответа, генам раннего ответа), индукция которых происходит чрезвычайно быстро как при внешних воздействиях на клетку, так и под влиянием некоторых внутренних стимулов [19, 30]. Транскрипционная активация ЦОГ-2 происходит быстро и временно в ответ на широкий спектр стимулов, включая патогены, цитокины, оксид азота (NO), облучение, факторы роста и различные внеклеточные лиганды [17].

В целом, ЦОГ-1 зависимые простаноиды играют важную роль в регуляции гомеостаза (таких как гастропротекция, агрегация тромбоцитов, регуляция сосудистого тонуса), в то время как ЦОГ-2-зависимые простаноиды играют ведущую роль в таких патофизиоло-

гических процессах, как воспаление, канцерогенез, и физиологических процессах, таких как эндотелиальная вазодилатация [28, 31].

Нестероидные противовоспалительные средства включают традиционные НПВС и ЦОГ-2 селективные ингибиторы (коксибы). НПВС применяют для уменьшения боли и скованности при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, остеоартроз. Противовоспалительный и анальгетический эффект НПВС связан с ингибированием ЦОГ-2-зависимых простаноидов в очаге воспаления и в спинном мозге. В целом, НПВС обеспечивают лишь симптоматическое облегчение от боли и воспаления и не останавливают развитие патологического повреждения ткани [7].

Хорошо известен и тот факт, что ингибирование ЦОГ-1 и/или ЦОГ-2 в клетках желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы приводит к повышению риска развития желудочно-кишечных кровотечений, атеротромбоза и гипертонии [24]. В связи с этим в зарубежных и отечественных клинических рекомендациях по остеоартрозу в случаях низкой эффективности парацетамола или топических НПВС для обезболивания возможно применение традиционных НПВС или коксибов внутрь, но они должны назначаться в самой низкой эффективной дозе в течение максимально короткого времени. Подобная тактика назначения НПВС рекомендована также в руководствах по ведению пациентов с ревматоидным артритом для купирования болевого синдрома [2, 21, 24].

НПВС классифицируются на основе их фармакодинамических характеристик – ЦОГ-1/ЦОГ-2 селективности. Селективность в отношении различных форм циклооксигеназы оценивается *in vitro* и *ex vivo* с использованием цельной человеческой крови по влиянию препарата на активность ЦОГ-1 в тромбоцитах и ЦОГ-2 в моноцитах [23, 27]. НПВС не являются препаратами, строго специфичными в отношении одной изоформы фермента, они действуют на одну или две изоформы в зависимости от дозы препарата. Степень селективности в отношении ЦОГ, определяемая по способности ингибировать активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на 50 % *in vitro*, является индивидуальным химическим свойством различных препаратов. Мы можем выделить НПВС, наиболее селективные *in vitro* в отношении ЦОГ-1, такие как напроксен и ибупрофен, и более избирательные в отношении

ЦОГ-2, которые составляют большинство НПВС (рис. 2) [9, 25].

Было показано, что некоторые традиционные НПВС в эксперименте обладают сопоставимой с коксибами активностью в отношении ЦОГ-2 (например диклофенак и целекоксиб) *in vitro* [9] и степень селективности в отношении изоформ ЦОГ *in vivo* зависит от принятой дозы [25]. Важными факторами, также определяющими клинические эффекты НПВС *in vivo* (как терапевтические, так и токсические), являются особенности фармакокинетики различных препаратов, такие как период полувыведения, форма выпуска (таблетки с замедленным высвобождением или обычные), которые могут влиять на степень и продолжительность ингибирования ЦОГ. Также интерес представляет изучение влияния генетических факторов на эффекты препаратов у разных людей [24].

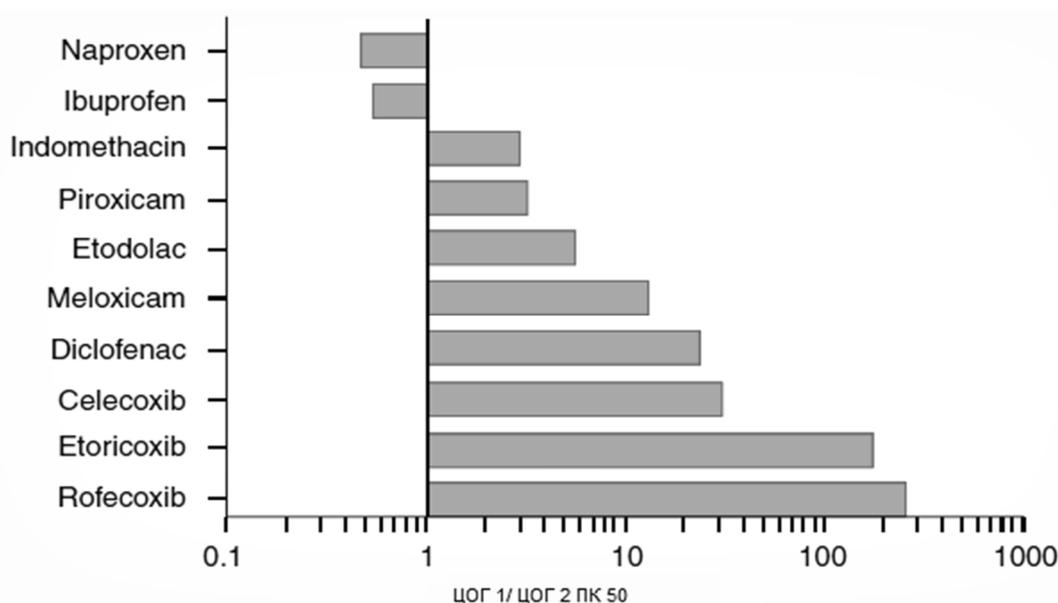


Рис. 2. Селективность различных НПВС *in vitro* (отношение ПК50 для ЦОГ-1 к ПК50 для ЦОГ-2)

Кардиоваскулярные эффекты НПВС

Простаноиды играют важную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, что подтверждается тем фактом, что такой НПВС как аспирин в низких дозах снижает риск развития повторного инфаркта миокарда и инсульта примерно на четверть [26].

Аспирин – единственный НПВС, который в низких дозах при приеме 1 раз в сутки

необратимо ингибирует ЦОГ-1, что приводит к практически полному (более 95 %) подавлению способности тромбоцитов продуцировать тромбоксан A_2 (TxA_2) [26].

Для кардиопротективного эффекта аспирина необходимо полное необратимое ингибирование ЦОГ-1, так как даже крошечные концентрации тромбоксана A_2 могут вызывать активацию тромбоцитов [22].

В отличие от аспирина традиционные НПВС и коксибы ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [10, 15, 16]. В плацебо-контролируемых исследованиях было выявлено повышение риска тромботических событий при применении ингибиторов ЦОГ-2 целекоксиба, рофекоксиба и валдекоксиба [10, 16]. Важно отметить, что результаты наблюдений и мета-анализы результатов, полученных в рандомизированных клинических исследованиях с применением коксибов, показали, что повышение риска сердечно-сосудистых событий может быть связано также и приемом традиционных НПВС, таких как диклофенак [15, 33].

В мае 2013 года в журнале *Lancet* были опубликованы результаты мета-анализа 280 плацебо-контролируемых исследований НПВС и 474 сравнительных исследований НПВС (коксибов и традиционных НПВС). Изучалась частота развития всех больших сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сосудистой смерти), коронарных событий (нефатального инфаркта миокарда или коронарной смерти), инсульта, смертности, развития сердечной недостаточности и желудочно-кишечных осложнений (перфорации, кишечной непроходимости или кровотечения) [13].

По данным проведенного мета-анализа коксибы и диклофенак (75 мг 2 раза в сутки) повышали риск развития большого сосудистого события примерно на треть (*коксибы – на 37 %*, $p = 0,0009$; *диклофенак – на 41 %*, $p = 0,0036$), преимущественно за счет развития нефатального инфаркта миокарда или коронарной смерти (*коксибы – на 76 %*; $p = 0,0001$; *диклофенак на 70 %*; $p = 0,0032$) [13]. Ибупрофен в высокой дозе (800 мг 3 раза в сутки) также значительно увеличивал риск развития коронарного события (в 2,2 раза, $p = 0,025$) [13].

В плацебо контролируемых исследованиях на тысячу пациентов, получающих коксиб или диклофенак, приходилось 3 больших сосудистых события, одно из которых было фатальным [13].

Напроксен в высоких дозах (500 мг 2 раза в сутки) не оказывал значимого влияния на развитие большого сосудистого события [13].

При применении коксибов и диклофенака также наблюдали значимое увеличение риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания (*коксибы – на 58 %*; $p = 0,01$ и *диклофенак – на 65 %*, $p = 0,02$). Ибупрофен увеличивал риск недостоверно, напроксен же не приводил к увеличению риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания. Влияние НПВС на развитие больших сосудистых событий было независимо от исходных характеристик, включая сосудистый риск. Все исследуемые НПВС в равной степени увеличивали риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности [13].

Таким образом, было показано, что сердечно-сосудистый риск при приеме высоких доз диклофенака и, возможно, ибупрофена сопоставим с сердечно-сосудистым риском коксибов, в то время как напроксен в высоких дозах по сравнению с другими НПВС ассоциируется с меньшим риском развития сосудистых событий [13].

Наиболее вероятный механизм увеличения сердечно-сосудистого риска при применении НПВС (как коксибов, так и традиционных НПВС) связан с их способностью ингибировать ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках сосудистой стенки, уменьшая образования простаглицлина (Pgl_2). Простаглицлин – медиатор сердечно-сосудистой системы, обладающий протективными свойствами, связываясь со специфическим рецептором различных клеток, таких как тромбоциты, приводит к повышению содержания внутриклеточного цАМФ [32]. Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, вызванных ингибированием ЦОГ-2-зависимого Pgl_2 , может быть уменьшен путем сопутствующего подавления активности ЦОГ-1 тромбоцитов и уменьшением образования TxA_2 , обладающего проагрегационными свойствами (рис. 3).

Тем не менее многие традиционные НПВС и коксибы не вызывают снижение активности ЦОГ-1 тромбоцитов в степени, необходимой для достижения антиагрегационного эффекта (т. е. более 95 %) [15]. Напроксен отличается от большинства традиционных НПВС более выраженным ингибированием ЦОГ-1 и имеет длительный период выведения, что приводит к устойчивому выраженному снижению агрегации тромбоцитов при применении в терапевтических дозах. Возможно, с этим и связано то, что напроксен

по сравнению с другими традиционными НПВС имеет лучший профиль безопасности. Тем не менее напроксен нельзя рассматривать

в качестве кардиопротекторного агента, так как он также выражено ингибирует образование простаглицина [15, 24].

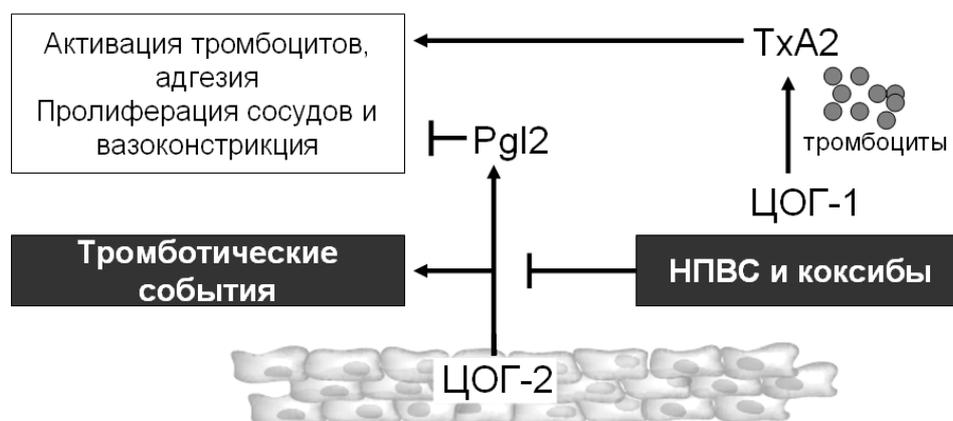


Рис. 3. Механизм развития сердечно-сосудистых осложнений (тромботических событий) на фоне применения НПВС

Рекомендации по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВС

Побочные эффекты НПВС со стороны сердечно-сосудистой системы послужили причиной того, что такие коксибы, как рофекоксиб и валдекоксиб, были сняты с фармацевтического рынка.

Тем не менее, по данным наблюдений и мета-анализов результатов рандомизированных клинических исследований, также некоторые традиционные НПВС, такие как диклофенак, повышали риск развития сердечно-сосудистых событий [15, 16].

Поскольку наиболее вероятный механизм сердечно-сосудистых осложнений НПВС связан с выраженным ингибированием активности ЦОГ-2-зависимого простаглицина при неполном или недостаточном ингибировании ЦОГ-1 тромбоцитов [15, 16] и установлена линейная зависимость между степенью ингибирования ЦОГ-2 и степенью ингибирования простаглицина *in vivo* [15], снижение дозы должно привести к снижению риска сердечно-сосудистых событий.

In vivo было показано, что для достижения анальгетического эффекта необходимо ингибировать ЦОГ-2 на 80 % [18].

Тем не менее на практике НПВС назначаются в высоких дозах, полностью ингибирую-

щих активность ЦОГ-2 в крови. С этим могут быть также связаны различия в степени кардиоваскулярной токсичности НПВС [15].

И в самом деле, ингибирование ЦОГ-2 в крови традиционными НПВС и коксибами в степени, превышающей необходимую для оказания терапевтического эффекта (то есть более 80 %), кажется связанным с повышением сердечно-сосудистого риска [15].

Таким образом, рациональный выбор дозы, основанный на прогнозировании степени ингибирования ЦОГ по биомаркерам (таким как активность ЦОГ-2 крови) может быть полезным для снижения сердечно-сосудистого риска.

Использование этих биохимических маркеров, наряду с генетическими (до сих пор не идентифицированными), позволит определять пациентов, у которых применение НПВС однозначно будет связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, вызванных ингибированием ЦОГ-2-зависимого синтеза простаглицина [24].

На основании доказательств, полученных из результатов клинических исследований, можно рекомендовать стратифицировать применение НПВС в качестве обезболивающих и противовоспалительных средств в зависимости от степени риска сосудистых осложнений (табл. 1).

Стратегия применения НПВС у пациентов с воспалительными заболеваниями в зависимости от риска развития сосудистых событий [5]

Риск сосудистого события*	Фармакологическая стратегия
Низкий (< 1 % в год)	Традиционные НПВС или коксибы в зависимости от риска желудочно-кишечных осложнений
Средний (1–3 % в год)	Традиционные НПВС (низкие дозы ибупрофена или напроксен + ИПП). В случаях показаний для назначения аспирина: напроксен + ИПП, аспирин принимается за 2 часа до приема напроксена**
Высокий (> 3 % в год)	Напроксен + ИПП, аспирин принимается за 2 часа до приема напроксена**

* Сосудистое событие – развитие нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти [34].

** По результатам недавно проведенных исследований было предложено для уменьшения негативного влияния напроксена на антиагрегационный эффект аспирина принимать аспирин за 2 часа до приема напроксена [6]. В отличие от напроксена, ибупрофен нецелесообразно применять совместно с аспирином [11, 29].

ИПП – ингибитор протонной помпы.

Пациентам с низким риском развития сердечно-сосудистого события (< 1 % в год) можно назначать как традиционные НПВС, так и коксибы (выбор препарата должен основываться с учетом риска желудочно-кишечных осложнений).

При этом при назначении НПВС для лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов, такими как ревматоидный артрит, следует учитывать не только риск желудочно-кишечных осложнений, но и возраст, диагноз, степень тяжести заболевания, переносимость и эффективность препаратов в конкретной клинической ситуации.

Тем не менее даже в этих группах пациентов коксибы не рекомендованы для рутинного применения [24]. Их следует назначать только пациентам с высоким риском желудочно-кишечных осложнений. В случаях невыраженного воспалительного процесса в суставах, как, например, при остеоартрозе, предпочтение следует отдавать такому анальгетику, как парацетамол [20].

В группах пациентов среднего риска развития сосудистого события (1–3 %) в год предпочтение следует отдавать таким традиционным НПВС, как ибупрофен в низких дозах или напроксен в сочетании с ингибитором

протонной помпы, что позволит снизить риск развития сосудистого события [15]. Если больному также показано назначение аспирина, следует избегать назначения ибупрофена, так как было доказано, что ибупрофен уменьшает антиагрегационный эффект аспирина [11, 29].

В проведенных недавно исследованиях [6] было выявлено, что назначение аспирина за 2 часа до приема напроксена позволяет минимизировать влияние этого НПВС на антиагрегационный эффект аспирина. Пациентам высокого риска развития сосудистых событий, которым показана терапия аспирином в низких дозах, рекомендуется применять напроксен в сочетании с ингибитором протонной помпы и принимать аспирин за 2 часа до приема напроксена, или назначать парацетамол в сочетании с аспирином [15, 34].

В отечественных рекомендациях по применению НПВС при ревматических заболеваниях [2] при умеренном сердечно-сосудистом риске следует использовать ЦОГ-2 селективные НПВС в комбинации с низкими дозами аспирина или ЦОГ-2 неселективные НПВС (напроксен, ацеклофенак, кетопрофен, ибупрофен); при высоком риске – напроксен или целекоксиб + низкие дозы аспирина (уровень доказательности А) (табл. 2).

Таблица 2

**Стратегия применения НПВС при ревматических заболеваниях
в зависимости от сердечно-сосудистого риска [2]**

Риск сосудистого события	Фармакологическая стратегия
Умеренный: – компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность; – наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии ИБС	Коксибы + низкие дозы аспирина или напроксен, ацеклофенак, кетопрофен, ибупрофен
Высокий: некомпенсированная артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, неосложненная ИБС	напроксен или целекоксиб + низкие дозы аспирина
Максимальный: ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт	парацетамол трамадол или НПВС местно

При максимальном риске сердечно-сосудистых осложнений применение любых НПВС противопоказано. При невозможности использовать системные формы НПВС из-за

риска сердечно-сосудистых осложнений в качестве анальгетиков следует назначить парацетамол (до 3 г/сут.), опиоиды (трамадол) и локальные формы НПВС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горюшкина А. А. // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: 71-я открытая науч.-практ. конференция молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием. – ВолГМУ, 2013.
2. Каратеев А. Е. по поручению группы экспертов АРР. Рекомендации по применению нестероидных противовоспалительных препаратов при ревматических заболеваниях.
3. Петров В. И., Недогода С. В., Лопатин Ю. М. // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 2002. – № 1. – С. 62.
4. Петров В. И., Решетько О. // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 2002. – № 5. – С. 72.
5. Antman E. M., Bennett J. S., Daugherty A., et al. // Circulation – 2007. – № 115. – P. 1634–1642.
6. Anzellotti P., Capone M. L., Jeyam A., et al. // Arthritis. Rheum. – 2011. – № 63. – P. 850–859.
7. Bjordal J. M., Ljunggren A. E., Klovning A., et al. // BMJ. – 2004. – № 329 (7478). – P. 1317.
8. Burke A., Smyth E., FitzGerald G. A. // McGraw-Hill. – 2006. – P. 673–715.
9. Capone M. L., Tacconelli S., Di Francesco L., et al. // Prostaglandins Other Lipid Mediat. – 2007. – № 82 (1–4). – P. 85–94.
10. Capone M. L., Tacconelli S., Rodriguez L. G., et al. // Pharmacol. Rep. – 2010. – № 62 (3). – P. 530–535.
11. Catella-Lawson F., Reilly M. P., Kapoor S. C., et al. // N. Engl. J. Med. – 2001. – № 345. – P. 1809–1817.
12. Champion G. D., Feng P. H., Azuma T., et al. // Drugs. – 1997. – № 53. – P. 6–19.
13. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2013. – № 382. – P. 769–79.
14. Funk C. D. // Science. – 2001. – № 294 (5548). – P. 1871–1875.
15. Garcia Rodriguez L. A., Tacconelli S., Patrignani P. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – № 52. – P. 1628–1636.
16. Grosser T., Fries S., FitzGerald G. A. // J. Clin. Invest. – 2006. – № 116. – P. 4–15.
17. Harper K. A., Tyson-Capper A. J. // Biochem. Soc. Trans. – 2008. – № 36. – P. 543–545.
18. Huntjens D. R., Danhof M., Della Pasqua O. E. // Rheumatology (Oxford). – 2005. – № 44. – P. 846–859.

19. *Kulmacz R. J., van der Donk W. A., Tsai A. L.* // *Prog. Lipid Res.* – 2003. – № 42 (5). – P. 377–404.
20. *Lanas A., García-Tell G., Armada B., et al.* // *BMC Med.* – 2011. – № 14 (9). – P. 38.
21. *Luqmani R., Hennell S., Estrach C., et al.* // *Rheumatology.* – 2006. – № 45. – P. 1167–1169.
22. *Minuz P., Gaino S., Zuliani V., et al.* // *Haemost.* – 2002. – № 87. – P. 888–898.
23. *Patrignani P., Panara M. R., Greco A., et al.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1994. – № 271. – P. 1705–1721.
24. *Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A., et al.* // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2011. – № 4 (5). – P. 605–621.
25. *Patrignani P., Tacconelli S., Capone M. L.* // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – № 4 (5). – P. 983–997.
26. *Patrono C., Baigent C., Hirsh J., et al.* // *Chest* 133. – 2008. – P. 199–233.
27. *Patrono C., Ciabattoni G., Pinca E., et al.* // *Thromb. Res.* – 1980. – № 17. – P. 317–327.
28. *Patrono C., Patrignani P., García Rodríguez L. A.* // *J. Clin. Invest.* – 2001. – № 108 (1). – P. 7–13.
29. *Renda G., Tacconelli S., Capone M. L., et al.* // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – № 80. – P. 264–274.
30. *Rouzer C. A., Marnett L. J.* // *J. Lipid Res.* – 2009. – № 50. – P. 29–34.
31. *Simmons L., Botting R. M., Hla T.* // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – № 56. – P. 387–437.
32. *Stitham J., Arehart E. J., Gleim S. R., et al.* // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* – 2007. – № 82. – P. 95–108.
33. *Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., et al.* // *BMJ.* – 2011. – № 342. – P. 7086.
34. *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. – P. 71–86.