



Ганчар Е.П.¹ ✉, Кажина М.В.^{1,2}, Гутикова Л.В.¹, Зуховицкая Е.В.¹

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² «Клиника женского здоровья», Гродно, Беларусь

Проблема аспиринорезистентности в акушерстве

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кажина М.В., Гутикова Л.В. – концепция и дизайн исследования; Ганчар Е.П. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Гутикова Л.В., Зуховицкая Е.В. – редактирование статьи.

Подана: 09.01.2023

Принята: 30.01.2023

Контакты: lena-ganchar@rambler.ru

Резюме

Цель. Изучить частоту встречаемости резистентности к аспирину у женщин группы риска по развитию ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболических осложнений; выявить факторы риска аспиринорезистентности.

Материалы и методы. Обследованы 62 беременные с риском развития ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболических осложнений в сроке 13–14 недель. Исследование агрегации выполнялось на автоматическом анализаторе функции тромбоцитов Multiplat (ROCHE Diagnostics GmbH, Германия). Аспиринорезистентность фиксировалась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U.

Результаты. Аспиринорезистентность выявлена в 19 (30,6%) случаях (ASPI-test – 56,5 [50,5–67,8] U), в 43 (69,4%) случаях пациенты были чувствительны к ацетилсалициловой кислоте (ASPI-test – 26 [24,5–28,2] U). Ожирение, дислипидемия являются факторами риска аспиринорезистентности. Выявлена положительная корреляционная связь между показателем аспиринорезистентности (ASPI-test, U) и уровнем липопротеидов низкой плотности ($r=0,43$), триглицеридов ($r=0,47$), холестерина ($r=-0,39$), отрицательная корреляционная связь с уровнем липопротеидов высокой плотности ($r=-0,41$).

Заключение. Полученные результаты требуют персонализированного подхода в назначении АСК с целью эффективной профилактики гестационных осложнений.

Ключевые слова: аспиринорезистентность, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность

Elena P. Ganchar¹ ✉, Maria V. Kazhina^{1,2}, Lyudmila V. Gutikova¹, Elena V. Zukhovickaya¹

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Women's Health Clinic, Grodno, Belarus

The Problem of Aspirin Resistance in Obstetrics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kazhina M., Gutikova L. – concept and design of the study; Ganchar E. – collection and processing of material, statistical processing of data, writing the text; Gutikova L., Zukhovitskaya E. – editing an article.

Submitted: 09.01.2023

Accepted: 30.01.2023

Contacts: lena-ganchar@rambler.ru

Abstract

Purpose. To study the incidence of aspirin resistance in women at risk for the development of PE, fetoplacental insufficiency, thromboembolic complications; identify risk factors for aspirin resistance.

Materials and methods. 62 pregnant women with the risk of developing PE, fetoplacental insufficiency, thromboembolic complications in the period of 13–14 weeks were examined. The aggregation study was performed on an automatic platelet function analyzer Multiplat (ROCHE Diagnostics GmbH, Germany). Aspirin resistance was recorded according to the ASPI-test at an AUC value above 30 U.

Results. Aspirin resistance was detected in 19 (30.6%) cases (ASPI-test – 56.5 [50.5–67.8] U), in 43 (69.4%) cases, patients were sensitive to acetylsalicylic acid (ASPI-test – 26 [24.5–28.2] U). Obesity, dyslipidemia are risk factors for aspirin resistance. A positive correlation was found between the aspirin resistance index (ASPI-test, U) and the level of low-density lipoproteins ($r=0.43$), triglycerides ($r=0.47$), cholesterol ($r=-0.39$), a negative correlation with the level of high density lipoproteins ($r=-0.41$).

Conclusion. The results obtained require a personalized approach in the appointment of ASA in order to effectively prevent gestational complications.

Keywords: aspirin resistance, preeclampsia, placental insufficiency

■ ВВЕДЕНИЕ

«Большие акушерские синдромы» – преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП), преждевременные роды (ПР), антенатальная гибель плода – осложняют 5–10% беременностей и являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности [1–4]. Сопровождаясь гистологически подтвержденными плацентарными нарушениями, «большие акушерские синдромы» относятся к группе «плацентарных дисфункциональных расстройств» [5–9]. Раннее выявление беременностей высокого риска по развитию ПЭ, ЗРП, ПР, антенатальной гибели плода и назначение эффективных профилактических вмешательств является предметом активного научного поиска. В современном акушерстве признана эффективность применения низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике ПЭ, ЗРП, ПР [10–15]. Важную роль играет АСК и в профилактике тромботических осложнений у беременных с инфекцией COVID-19.

Практика применения АСК имеет большую историю. Так, еще Гален и Гиппократ использовали салицилсодержащие растения (кору ивы, жасмин, клевер) для облегчения боли. Галеном были описаны их жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. В XIX в. Анри Леру выделил из коры ивы вещество, которое позднее будет называться салицином, салициловую кислоту из него смог выделить в Сорбонне Рафаэль Пириа. Побочный эффект в виде разрушающего воздействия салициловой кислоты на слизистую желудка не мог способствовать ее широкому распространению в качестве лечебного препарата. Эту проблему в 1853 г. решил Чарльз Фредерик Герхардт, нейтрализовав салициловую кислоту натрием и ацетилхлоридом и синтезировав АСК. А в 1899 г. данный препарат был повторно открыт немецким химиком Феликсом Хоффманном, работавшим в немецкой компании Bayer. В 1971 г. Джон Вейн обнаружил, что АСК ингибирует образование простагландинов и тромбосана A₂. И поскольку последний вызывает агрегацию тромбоцитов, Джон Вейн решил использовать низкие дозы АСК для уменьшения риска тромбоза сосудов. Кроме того, исследования Вейна показали, что обезболивающий и жаропонижающий эффекты АСК связаны с ингибированием простагландинов [16]. Антиагрегантное действие АСК стало наиболее изучаемой темой второй половины XX века, что привело к широкому внедрению препарата в повседневную практику превентивной терапии сердечно-сосудистых осложнений, а обнаружение дозозависимого эффекта определило новую концепцию персонализированного подхода к лечению. Именно этот подход при более глубоком изучении позволил обнаружить эффект лабораторной и клинической аспиринорезистентности и определить факторы, при которых АСК «не эффективна». В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [17, 18]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного пациента. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема препаратов АСК, установленное по результатам лабораторных тестов, и прежде всего теста агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и аденозиндифосфатом (АДФ). В зависимости от причин, приведших к аспиринорезистентности, выделяют истинную и ложную резистентность. К возможным причинам псевдорезистентности относят низкую приверженность пациентов приему препарата, лекарственные взаимодействия аспирина, неадекватные дозы препарата, снижение биодоступности (при приеме кишечных форм), нарушение регуляции альтернативных (нетромбоцитарных) путей продукции тромбосана (выработка его в эндотелии и моноцитах), ускоренное обновление тромбоцитов, что характерно при беременности. Истинная устойчивость к АСК может быть обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы, гликопротеинов GPIIb/IIIa, GPIIb, GPVI и рецепторов P2Y₁, P2Y₁₂ к АДФ. Одной из самых изучаемых причин ложной резистентности к АСК является недостаточная концентрация препарата в крови, связанная со снижением биодоступности кишечнорастворимых лекарственных форм [19–21].

Все эти аспекты подчеркивают значение режимов применения АСК в акушерстве, а определение аспиринорезистентности позволит избежать полипрагмазии, рационализировать и персонализировать профилактику плацентарных осложнений в акушерстве. Несмотря на то, что в медицинской литературе термин «аспиринорезистентность» используется очень часто, в акушерстве эта проблема пока изучена недостаточно.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту встречаемости резистентности к аспирину у женщин группы риска по развитию ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболическим осложнениям; выявить факторы риска аспиринорезистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели были обследованы 62 беременные с риском развития ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболических осложнений в сроке 13–14 недель (стратификация материнского риска проведена согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», 2018 г.). Все пациентки получали стандартную терапию, включающую АСК – 75 мг/сутки.

Исследование агрегации выполнялось на автоматическом анализаторе функции тромбоцитов Multiplat (ROCHE Diagnostics GmbH, Германия). ASPI-test – тест с арахидоновой кислотой, используется для выявления чувствительности к АСК. Показатель, наиболее полно отражающий тромбоцитарную активность, это площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Прием АСК считается результативным при AUC ниже 30 U. Аспиринорезистентность фиксировалась по данным ASPI-test при значении AUC выше 30 U. Забор крови для анализа на резистентность к АСК проводили через 5 дней приема аспирина 75 мг/сут.

Для определения показателей общего анализа крови применяли анализатор гематологический Beckman Coulter DxH 500 (США). Показатели биохимического анализа крови определяли на анализаторе Beckman Coulter AU-480 (США). Параметры гемостаза определяли на автоматическом коагулометре ACL Elite Pro (Италия).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае распределения признака, отличного от нормального, результаты представляли как Me (25%; 75%), где Me – медиана, а (25%, 75%) – 25-й и 75%-й процентиля. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку, не подчиняющемуся нормальному распределению, использовали U-критерий Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием доверительного интервала. При оценке долей доверительный интервал принят 95%. Для анализа связи между признаками рассчитывали коэффициент корреляции – непараметрический Спирмена (r).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение агрегатограмм показало, что аспиринорезистентность выявлена в 19 (30,6%) случаях (ASPI-test – 56,5 [50,5–67,8] U), в 43 (69,4%) случаях пациенты были чувствительны к ацетилсалициловой кислоте (ASPI-test – 26 [24,5–28,2] U).

Для выявления факторов риска аспиринорезистентности проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических, лабораторных данных у беременных с аспиринорезистентностью (основная группа, n=19) и у женщин, чувствительных к аспирину (контрольная группа, n=43).

Таблица 1
Клинико-anamnestические данные беременных
Table 1
Clinical and anamnesic data of pregnant women

Параметр	Основная группа, n=19	Контрольная группа, n=43	p-уровень
Возраст, годы*	30 [28–33]	28 [26–32,5]	>0,05
Первородящая, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	8 (41,11%; ДИ ₉₅ 23,15–63,73)	16 (37,21%; ДИ ₉₅ 24,38–52,14)	>0,05
Повторнородящая, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	11 (57,89%; ДИ ₉₅ 36,27–76,85)	27 (62,79%; ДИ ₉₅ 47,86–75,62)	>0,05
Угроза прерывания беременности в I триместре, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	9 (47,37%; ДИ ₉₅ 27,33–68,29)	29 (67,44%; ДИ ₉₅ 52,51–79,51)	>0,05
Преэклампсия в предыдущих родах, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	2 (10,53%; ДИ ₉₅ 2,94–31,4)	5 (11,63%; ДИ ₉₅ 5,07–24,48)	>0,05
Мертворождения в анамнезе, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	1 (5,26%; ДИ ₉₅ 0,93–24,63)	4 (9,3%; ДИ ₉₅ 3,68–21,6)	>0,05
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	11 (57,89%; ДИ ₉₅ 36,27–76,85)	27 (62,79%; ДИ ₉₅ 47,86–75,62)	>0,05
Рождение маловесных детей в анамнезе, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	5 (26,32%; ДИ ₉₅ 11,81–48,8)	7 (16,28%; ДИ ₉₅ 8,12–29,97)	>0,05
Курение, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	1 (5,26%; ДИ ₉₅ 0,93–24,63)	4 (9,3%; ДИ ₉₅ 3,68–21,6)	>0,05
Наследственная тромбофилия, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	5 (26,32%; ДИ ₉₅ 11,81–48,8)	9 (20,93; ДИ ₉₅ 11,42–35,21)	>0,05
АФС, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	2 (10,53%; ДИ ₉₅ 2,94–31,4)	4 (9,3%; ДИ ₉₅ 3,68–21,6)	>0,05
Ожирение, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	12 (63,16; ДИ ₉₅ 41,04–80,85)	9 (20,93; ДИ ₉₅ 11,42–35,21)	<0,05
Сердечно-сосудистые заболевания, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	8 (42,11%; ДИ ₉₅ 23,25–63,73)	14 (32,56%; ДИ ₉₅ 20,49–47,49)	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	4 (21,05; ДИ ₉₅ 8,51–43,33)	8 (18,6%; ДИ ₉₅ 9,74–32,61)	>0,05
Заболевания почек, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	2 (10,53%; ДИ ₉₅ 2,94–31,4)	6 (13,95%; ДИ ₉₅ 6,55–27,26)	>0,05
Гинекологические заболевания, абс. (%; ДИ ₉₅ **)	7 (41,18%; ДИ ₉₅ 21,61–64)	12 (27,91%; ДИ ₉₅ 16,75–42,69)	>0,05

Примечания: * данные представлены в виде медианы, 25%-го и 75%-го процентиля, тест Манна – Уитни; ** данные представлены как абсолютные значения, %, доверительный интервал (ДИ₉₅).

Клинико-anamnestические данные обследованных пациенток представлены в табл. 1.

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что пациентки с аспиринорезистентностью статистически значимо чаще страдали ожирением ($p < 0,05$), других различий в данных показателях выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты лабораторного обследования пациенток представлены в табл. 2.

Анализ лабораторных данных показал, что у пациенток с диагностированной аспиринорезистентностью наблюдается статистически значимое увеличение уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности ($p < 0,05$), снижение – липопротеидов высокой плотности ($p < 0,05$) по сравнению с группой, чувствительной к АСК.



Таблица 2
Результаты лабораторного обследования беременных
Table 2
Results of laboratory examination of pregnant women

Показатель	Основная группа, n=19	Контрольная группа, n=43	p-уровень
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,05 (7,9–8,9)	8,5 (7,6–9,1)	>0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,88 (3,1–4,23)	3,67 (3,4–4,12)	>0,05
Гемоглобин, г/л	133 (123–141)	136,5 (124,5–139,8)	>0,05
Гематокрит, %	36,1 (34,1–38,5)	35,8 (33,9–38,0)	>0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	228 (213–268,5)	239 (215,8–272,3)	>0,05
Тромбокрит, %	0,22 (0,18–0,27)	0,24 (0,22–0,28)	>0,05
Средний объем тромбоцитов, фл	9,8 (9,4–10,3)	9,9 (9,5–10,5)	>0,05
Коэффициент больших тромбоцитов, %	22,9 (20,4–24,5)	23,5 (21,6–25,2)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,6–5,0)	4,4 (4,1–4,8)	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	15,88 (12,11–17,55)	16,88 (14,11–18,6)	>0,05
Индекс Номы	3,39 (2,5–3,9)	3,3 (2,57–3,97)	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,5 (5,1–5,8)*	4,2 (4,0–4,8)	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,72 (1,66–1,74)*	1,33 (1,28–1,35)	<0,05
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,22 (1,14–1,25)*	1,49 (1,29–1,56)	<0,05
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	2,21 (2,06–2,46)*	1,8 (1,78–1,98)	<0,05
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	32 (29,4–33,5)	31,1 (29,1–33,2)	>0,05
Протромбиновое время (ПВ), с	14,9 (13,6–15,4)	13,9 (12,6–15,6)	>0,05
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,12 (1,01–1,15)	1,02 (1,0–1,04)	>0,05
Фибриноген, г/л	3,54 (3,2–4,4)	3,8 (3,0–4,5)	>0,05

Примечания: данные представлены в виде медианы, 25%-го и 75%-го процентиля; * статистически значимые различия (тест Манна – Уитни).

Выявлена положительная корреляционная связь для показателя аспиринорезистентности (ASPI-test, U) и уровня липопротеидов низкой плотности ($r=0,43$), триглицеридов ($r=0,47$), холестерина ($r=0,39$), тогда как с уровнем липопротеидов высокой плотности показатель чувствительности коррелировал отрицательно ($r=-0,41$).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости учета аспиринорезистентности, прежде всего у пациенток с ожирением, дислипидемией. Очевидно, что ожидаемый профилактический эффект АСК у пациенток с выявленной аспиринорезистентностью получен не будет. В данной ситуации необходимо рассматривать вопрос об увеличении дозы АСК до 100–150 мг/сутки под контролем агрегатограммы, сочетанное применение АСК с другими антитромботическими средствами.

Таким образом, многие вопросы феномена аспиринорезистентности остаются нерешенными либо малоизученными. Не существует единой точки зрения о достоверных причинах возникновения аспиринорезистентности, диагностического алгоритма для определения ложной и истинной аспиринорезистентности. Не разработан четкий алгоритм ведения беременных высокого материнского риска с учетом феномена аспиринорезистентности.

■ ВЫВОДЫ

1. У женщин группы риска по развитию ПЭ, фетоплацентарной недостаточности, тромбоэмболических осложнений в сроке 13–14 недель аспиринорезистентность выявлена в 30,4% случаев.
2. Ожирение и дислипидемия являются факторами риска аспиринорезистентности.
3. Выявлена положительная корреляционная связь для показателя аспиринорезистентности (ASPI-test, U) и уровня липопротеидов низкой плотности ($r=0,43$), триглицеридов ($r=0,47$), холестерина ($r=-0,39$), отрицательная корреляционная связь с уровнем липопротеидов высокой плотности ($r=-0,41$).
4. Полученные результаты требуют персонализированного подхода в назначении АСК с целью эффективной профилактики гестационных осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:633–635. doi: 10.1080/14767050902866804
2. Gill P, Van Hook J.W. *Eclampsia. StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017.
3. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209(6):544. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
4. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001;323(7323):1213–1217. doi: 10.1136/bmj.323.7323.1213
5. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L. The Great Obstetrical Syndromes are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204(3):193–201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009
6. Khodzhaeva Z., Kogan E., Klimenchuk N. Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;1:12–17. (in Russian)
7. Khodzhaeva Z., Kogan Y., Shmakov R. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):2980–2986. doi: 10.3109/14767058.2015.1111332
8. Khodzhaeva Z., Shmakov R., Kogan E. Clinical and anamnestic features, the placenta and placental bed in early and late preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 2015;4:25–31. (in Russian)
9. Cnattingius S., Stephansson O. The challenges of reducing risk factors for still births. *Lancet.* 2011;377(9774):1294–1305. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60027-5
10. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;7:CD006780. doi: 10.1002/14651858.CD006780.pub3
11. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007;18(2):CD004659. doi: 10.1002/14651858.cd004659.pub2
12. Leitch H., Egarter C., Husslein P. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;104:450–459. doi: 10.1016/S0020-7292(97)90172-7
13. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, Pt 1):402–414. doi: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a
14. Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561
15. Kuznetsov P., Dzokhadze L., Shamugiya V. Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(1):28–34. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34. (in Russian)
16. Tanashyan M., Raskurazhev A., Kuznetsova P. Aspirin: the legend continues. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2018;21(5):124–129. Available at: <https://doi.org/10.17116/profmed201821051124>. (in Russian)
17. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *BMJ.* 2004;328:477. doi: 10.1136/bmj.328.7438.477
18. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1309–1311. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01351.x
19. Ardeshta D., Khare S., Jagadish P. The dilemma of aspirin resistance in obese patients. *Annals of Translational Medicine.* 2019;7(17):4. doi: 10.21037/atm.2019.07.52
20. Dei Cas M., Rizzo J., Scavone M. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Scientific reports.* 2021;11(1):10370. doi: 10.1038/s41598-021-89671-w
21. Wang Z., Chen Y., Hu S. Meta-analysis of the Association of COX-1 Gene rs3842788 and rs1330344 Polymorphism with Aspirin Resistance in Chinese. *Journal of Medical Diagnostic Methods.* 2017;6:255. doi: 10.4172/2168-9784.1000255