

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010  
УДК 615.22: 615.212] – 092.9

## Можливості фармакологічної корекції проагрегантних властивостей рофекоксибу антитромбоцитарними препаратами (експериментальне дослідження)

А.Е.Лєвих, В.Й.Мамчур

Дніпропетровська державна медична академія, кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоеконіміки  
Дніпропетровськ, Україна

Робота присвячена дослідженню впливу високоселективного інгібітору циклооксигенази-2 рофекоксибу (3 мг/кг) та його комбінацій з антиагрегантними засобами – ацетилсаліциловою кислотою (3 та 25 мг/кг), дипіридамолом (5 та 10 мг/кг) і клопідогрелем (1 та 10 мг/кг) – на показники індукованої агрегації тромбоцитів у щурів. Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проводили за методикою G.V. Born на аналізаторі агрегації тромбоцитів «SOLAR AP 2110», використовуючи в якості індукторів розчини АДФ у кінцевих концентраціях 5 і 20 мкМ, колагену 2 мг/мл та арахідонової кислоти 1 мМ. Визначали максимальний ступінь та швидкість агрегації за 30 с. Показано, що при 5-денному застосуванні рофекоксибу у щурів розвиваються зміни судинно-тромбоцитарного гомеостазу, які виражаються у підвищенні показників агрегаційної здатності тромбоцитів. Комбіноване введення рофекоксибу з антитромбоцитарними засобами дозволяє зменшити негативний проагрегантний вплив циклооксигенази-2 селективного нестероїдного протизапального лікарського засобу. При цьому дипіридамолом (5 та 10 мг/кг) та ацетилсаліцилова кислота в дозі 3 мг/кг зменшували досліджувані показники до величин, характерних для контрольної групи, а ацетилсаліцилова кислота в дозі 25 мг/кг проявляла більш виражену антиагрегантну дію. Клопідогрель характеризувався значною дозозалежною антитромбоцитарною дією, пов'язаною, головним чином, із блокуванням АДФ-залежних механізмів агрегації.

**Ключові слова:** рофекоксиб, агрегація тромбоцитів, антиагрегантні препарати.

### ВСТУП

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) вже більше 100 років активно застосовуються в клінічній практиці. Вони займають провідне місце у фармакотерапії багатьох, перш за все ревматичних захворювань (ревматоїдний артрит, остеоартроз тощо). Відкриття J.Vane (1971, 1994) двох ізоформ ферменту циклооксигенази – ЦОГ-1 та ЦОГ-2 – стало важливим етапом у розумінні механізмів терапевтичних та побічних ефектів цієї групи лікарських засобів [12, 13]. Так, відомо, що саме ЦОГ-2 є основним регулятором синтезу простагландинів (ПГ), індукованих різноманітними запальними стимулами, у той час як активність ЦОГ-1 визначає продукцію ПГ, які беруть участь у нормальних фізіологічних клітинних реакціях, не пов'язаних із розвитком запалення (захисна дія у відношенні слизової оболонки шлунка, регуляція клубочкової фільтрації, індукція агрегації тромбоцитів). Саме цей факт і був передумовою цілеспрямованого пошуку препаратів, здатних селективно пригнічувати активність ЦОГ-2. Розробка і впровадження в клінічну практику лікарських засобів із групи коксибів (рофекоксиб, целекоксиб, парекоксиб, луміракоксиб, еторікоксиб) стало значним досягненням у підвищенні безпечності фармакотерапії ревматичних захворювань [6, 7]. Однак дослідження останнього десятиліття показали, що і ЦОГ-2 виконує фізіологічні функції. Зокрема, доведена її роль у продукції ендотеліальними клітинами простагландину (PGI<sub>2</sub>) [10, 11], який, як відомо, є сильним інгібітором агрегації тромбоцитів та вазодилатором [14]. Застосування високоселективних інгібіторів ЦОГ-2, таким чином, може призводити до зменшення синтезу простагландину та порушення ба-

лансу  $TxA_2/PGI_2$  у системі «тромбоцити – судинна стінка». Ці проагрегантні зміни в системі гемостазу підтверджуються великою кількістю результатів клінічних досліджень [1, 2, 4, 8], які вказують на підвищений ризик кардіоваскулярних подій при довготривалому застосуванні коксибів. Можливість фармакологічної корекції негативного впливу ЦОГ-2 селективних НПЗЛЗ на серцево-судинну систему антитромбоцитарними лікарськими препаратами становить значний інтерес для фармакотерапії ревматичних захворювань.

Метою даного дослідження було експериментально дослідити вплив високоселективного інгібітору ЦОГ-2 рофекоксибу та його комбінацій з антиагрегантними засобами – ацетилсаліциловою кислотою (АСК), дипіридамолом і клопідогрелем – на показники індукованої агрегації тромбоцитів у щурів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів у 66 дорослих білих нелінійних щурів обох статей вагою 200-250 г проводили за методикою G.V. Vorn [3] на аналізаторі агрегації тромбоцитів «SOLAR AP 2110» (Білорусь), використовуючи в якості індукторів розчини АДФ у кінцевих концентраціях 5 і 20 мкМ (НВО «РЕНАМ», Росія), колагену 2 мг/мл (ТОВ «Технологія-Стандарт», Росія) та арахідонової кислоти (АК) 1 мМ («Sigma-Aldrich», Німеччина). Визначали максимальний ступінь та швидкість агрегації за 30 с. Мірою агрегаційного процесу є графічно реєстроване падіння оптичної густини плазми крові в результаті споживання тромбоцитів в агрегатах, що утворюються під впливом індукторів агрегації. Для

співставлення агрегаційної здатності використовували збагачену тромбоцитами плазму (ЗТП), стандартизовану до рівня 250 тис./мкл. В якості контролю агрегаційного процесу використовували безтромбоцитарну плазму (БТП). Приготування ЗТП та БТП проводилось згідно зі стандартними методиками центрифугування крові, стабілізованої 3,8% розчином цитрату натрію (у співвідношенні 9:1), при 100 г та 1000 г відповідно [5]. Досліджувані лікарські засоби вводили лабораторним тваринам щоденно 1 раз на добу протягом 5 днів у наступних дозах: контроль (фізіологічний розчин) – 1 мл/кг (внутрішньоочеревинно), рофекоксиб – 3 мг/кг (внутрішньоочеревинно), АСК – 3 та 25 мг/кг (внутрішньошлунково), дипіридамолом – 5 та 10 мг/кг (внутрішньоочеревинно), клопідогрель – 1 та 10 мг/кг (внутрішньошлунково). Усі досліди проводили відповідно до методик і вимог ДФЦ МОЗ України (методичні рекомендації, 2001) та правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» (м. Страсбург, 1986). Результати експериментів обробляли методами варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента за допомогою програм Microsoft Excel та StatPlus.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних показав, що застосування рофекоксибу в дозі 3 мг/кг викликає значні зміни судинно-тромбоцитарного гемостазу, що виражалось у підвищенні показників агрегаційної здатності тромбоцитів. Зокрема, максимальний ступінь (табл. 1) та швидкість (табл. 2) колаген-індукованої агрегації підви-

ТАБЛИЦЯ 1  
Вплив досліджуваних препаратів на максимальний ступінь агрегації тромбоцитів (M±m)

Препарати	n	Індуктор агрегації			
		АДФ (20 мкМ)	АДФ (5 мкМ)	Колаген (2 мг/мл)	АК (1 мМ)
Контроль (фізіологічний розчин)	24	62,1±1,8	41,5±2,6	66,8±2,1	62,9±3,5
Рофекоксиб (3 мг/кг)	6	80,5±1,8###	69,1±9,6#	76,8±1,6###	78,2±2,7##
Рофекоксиб (3 мг/кг) + АСК (3 мг/кг)	6	63,8±3,1**	40,7±2,6*	68,4±1,9**	5,8±3,3***
Рофекоксиб (3 мг/кг) + АСК (25 мг/кг)	6	60,6±2,0***	32,1±2,2*	15,9±1,3***	21,7±1,6***
Рофекоксиб (3 мг/кг) + дипіридамолом (5 мг/кг)	6	54,7±2,5***	35,8±1,8*	71,6±3,0	54,7±3,1***
Рофекоксиб (3 мг/кг) + дипіридамолом (10 мг/кг)	6	55,1±3,3***	41,1±1,4*	62,2±2,2***	45,2±1,9***
Рофекоксиб (3 мг/кг) + клопідогрель (1 мг/кг)	6	14,1±1,3***	3,3±0,5**	67,6±1,6**	61,5±2,6**
Рофекоксиб (3 мг/кг) + клопідогрель (10 мг/кг)	6	0,0±0,0***	0,0±0,0***	19,1±1,7***	50,8±2,2***

Примітки: n – кількість тварин у групі; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  по відношенню до групи контролю (фізіологічний розчин); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по відношенню до групи рофекоксибу (3 мг/кг).

ТАБЛИЦЯ 2

Вплив досліджуваних препаратів на швидкість агрегації тромбоцитів ( $M \pm m$ )

Препарати	n	Індуктор агрегації			
		АДФ (20 мкМ)	АДФ (5 мкМ)	Колаген (2 мг/мл)	АК (1 мМ)
Контроль (фізіологічний розчин)	24	55,8±2,7	55,5±3,3	52,6±2,6	50,0±5,7
Рофекоксиб (3 мг/кг)	6	71,3±2,1###	82,1±9,2#	67,4±4,7#	70,8±6,0#
Рофекоксиб (3 мг/кг) + АСК (3 мг/кг)	6	52,2±2,8***	58,2±1,6*	37,7±1,6***	43,4±2,3***
Рофекоксиб (3 мг/кг) + АСК (25 мг/кг)	6	55,3±1,7***	60,8±3,9	8,2±1,1***	25,5±1,3***
Рофекоксиб (3 мг/кг) + дипіридамола (5 мг/кг)	6	53,7±2,8***	47,0±2,8*	56,7±3,3	48,6±2,4*
Рофекоксиб (3 мг/кг) + дипіридамола (10 мг/кг)	6	50,2±2,9***	57,0±2,3*	44,0±1,9**	38,7±2,1**
Рофекоксиб (3 мг/кг) + клопідогрель (1 мг/кг)	6	36,6±1,9***	29,2±1,9**	50,7±2,8*	52,7±1,7*
Рофекоксиб (3 мг/кг) + клопідогрель (10 мг/кг)	6	0,0±0,0***	0,0±0,0***	14,5±1,5***	45,2±1,9**

Примітки: n – кількість тварин у групі; # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  по відношенню до групи контролю (фізіологічний розчин); \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  по відношенню до групи рофекоксибу (3 мг/кг).

щувалась на 14,9% ( $p < 0,001$ ) та 28,1% ( $p < 0,05$ ), АДФ-індукованої (20 мкМ) – на 29,6% ( $p < 0,001$ ) та 27,9% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (5 мкМ) – на 66,6% ( $p < 0,05$ ) та 48,0% ( $p < 0,05$ ), АК-індукованої – на 24,3% ( $p < 0,01$ ) та 41,6% ( $p < 0,05$ ) відповідно в порівнянні з контрольною групою (фізіологічний розчин). Зазначені зміни вказують на підвищення функціональної активності тромбоцитів у щурів. Найбільші зміни досліджуваних показників спостерігались при індукції процесу агрегації розчином АДФ з мінімальною концентрацією (5 мкМ), що може опосередковано свідчити про збільшення чутливості тромбоцитарних P2Y<sub>12</sub> рецепторів до своїх ендogenous лігандів [15].

Комбіноване застосування рофекоксибу разом з антиагрегантними лікарськими засобами призводило до зменшення досліджуваних показників функціонального стану тромбоцитів у різному ступені вираженості. Так, при використанні АСК в дозі 3 мг/кг та рофекоксибу в дозі 3 мг/кг максимальний ступінь та швидкість колаген-індукованої агрегації зменшувались на 10,9% ( $p < 0,01$ ) та 44,1% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (20 мкМ) – на 20,8% ( $p < 0,01$ ) та 26,7% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (5 мкМ) – на 41,1% ( $p < 0,05$ ) та 29,1% ( $p < 0,05$ ), АК-індукованої – на 35,1% ( $p < 0,001$ ) та 38,6% ( $p < 0,001$ ) відповідно в порівнянні з групою тварин, що отримували монотерапію рофекоксибом (3 мг/кг). Характерно, що показники індукованої агрегації тромбоцитів у цій групі тварин знижувались майже до значень, отриманих у контрольній групі. Застосування більш високої дози АСК (25 мг/кг) призводило до ще більш вираженого ефекту. Зокрема, максимальний ступінь та швидкість колаген-індукованої агрегації зменшувались на 79,3% ( $p < 0,001$ ) та 87,9% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (20 мкМ) – на

24,7% ( $p < 0,001$ ) та 22,4% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (5 мкМ) – на 53,5% ( $p < 0,05$ ) та 25,9% ( $p < 0,001$ ) відповідно в порівнянні з групою тварин, які отримували монотерапію рофекоксибом (3 мг/кг). Як видно з представлених результатів, найбільший вплив АСК справляла на параметри АК- та колаген-індукованої агрегації тромбоцитів. Даний факт, з одного боку, підтверджує механізм дії АСК (блокада ЦОГ та зменшення синтезу тромбоксану А<sub>2</sub> з арахідонової кислоти), з іншого – свідчить про порушення передачі сигналу з глікопротеїнового рецептора GP1a-IIa, вивільнення гранул тромбоцитів та їх активації.

Комбіноване застосування рофекоксибу (3 мг/кг) разом із дипіридамолом (5 та 10 мг/кг) також супроводжувалось зменшенням дослідних показників до рівня, характерного для контрольної групи. При цьому зміна дози антиагреганту (5 чи 10 мг/кг) не справляла суттєвого впливу на остаточний результат дії комбінації. Так, дипіридамола у дозі 10 мг/кг зменшував максимальний ступінь та швидкість колаген-індукованої агрегації на 18,9% ( $p < 0,001$ ) та 34,8% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (20 мкМ) – на 31,6% ( $p < 0,001$ ) та 29,6% ( $p < 0,001$ ), АДФ-індукованої (5 мкМ) – на 40,5% ( $p < 0,05$ ) та 30,5% ( $p < 0,05$ ), АК-індукованої – на 42,2% ( $p < 0,001$ ) та 45,4% ( $p < 0,01$ ) відповідно в порівнянні з групою тварин, які отримували монотерапію рофекоксибом (3 мг/кг).

Застосування рофекоксибу (3 мг/кг) у комбінації з клопідогрелем (1 та 10 мг/кг) справляло значно більш виражений вплив на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, у той час як показники колаген- і АК-індукованої агрегації зменшувались не так виражено. Ці характерні зміни є наслідком механізму антиагрегант-

ної дії клопідогрелю, що полягає в незворотній блокаді тромбоцитарних P2Y<sub>12</sub> рецепторів, ендогенним лігандом яких є АДФ [9]. Так, клопідогрель у дозі 1 мг/кг зменшував максимальний ступінь колаген-, АДФ- (20 мкМ), АДФ- (5 мкМ) та АК-індукованої агрегації на 11,9% (p<0,01), 82,5% (p<0,001), 95,2% (p<0,01) та 21,3% (p<0,01) відповідно в порівнянні з групою тварин, які отримували монотерапію рофєкоксибом (3 мг/кг). Збільшення дози клопідогрелю призводило до значного посилення його антиагрегантної дії. Так, застосування його в дозі 10 мг/кг сприяло зниженню максимального ступеня колаген- та АК-індукованої агрегації на 75,1% (p<0,001) та 35,1% (p<0,001) відповідно в порівнянні з групою тварин, які отримували монотерапію рофєкоксибом (3 мг/кг). При використанні в якості індуктора розчинів АДФ (5 та 20 мкМ) агрегація тромбоцитів у даному випадку взагалі не відбувалась, тобто зменшення максимального ступеня і швидкості агрегації відносно групи порівняння складало 100% (p<0,001).

## ВИСНОВКИ

1. Застосування рофєкоксибу в дозі 3 мг/кг характеризується підвищенням показників колаген-, АДФ- та АК-індукованої агрегації тромбоцитів.
2. Комбіноване введення рофєкоксибу з антитромбоцитарними засобами дозволяє зменшити негативний проагрегантний вплив даного ЦОГ-2 селективного НПЗЛЗ.
3. Дипіридамо́л (5 та 10 мг/кг, внутрішньоочеревинно) та АСК (3 мг/кг, внутрішньощлунково) при одночасному застосуванні з рофєкоксибом відновлюють дослідні показники до величин, характерних для контрольної групи, причому АСК виявляє дозозалежний вплив, який проявляється зростанням антиагрегантних властивостей при збільшенні дози до 25 мг/кг.
4. Клопідогрель (1 та 10 мг/кг, внутрішньощлунково) на фоні застосування рофєкоксибу проявляє значну дозозалежну антитромбоцитарну дію, пов'язану з блокуванням АДФ-залежних механізмів агрегації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Baigent C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease / C.Baigent, C.Patrono // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 12-20.
2. Boers M. NSAIDs and selective COX 2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardiopro-

- tection / M. Boers // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 1222-1223.
3. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // *Nature.* — 1962. — Vol. 194. — P. 927-929.
4. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial / R.S.Bresalier, R.S.Sandler, H.Quan [et al.] // *New English Journal of Medicine.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1092-1102.
5. Collet J.-P. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: The reload with clopidogrel before coronary angioplasty in subjects treated long term with dual antiplatelet therapy (RELOAD) study / J.-P.Collet, J.Silvain, A.Landivier // *Circulation.* — 2008. — Vol. 118 (12). — P. 1225-1233.
6. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis // C.Bombardier, L.Lane, A.Reicin [et al.] // *New English Journal of Medicine.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1520-1528.
7. Deeks J.J. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials / J.J.Deeks, L.A.Smith, M.D.Bradley // *BMJ.* — 2002. — Vol. 325 (7365). — P. 619.
8. Mukherjee D. Risk of cardiovascular events associated with selective COX 2 inhibitors / D.Mukherjee, S.E.Nissen, E.J.Topol // *JAMA.* — 2001. — Vol. 286. — P. 954-959.
9. P2Y<sub>12</sub>, a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel / P.Savi, C.Labouret, N.Delesque [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* — 2001. — Vol. 283. — P. 379-383.
10. Selective COX-2 inhibition and cardiovascular effects: a review of the rofecoxib development program / M.R.Weir, R.S.Sperling, A.Reicin [et al.] // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 146. — P. 591-604.
11. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2 / B.F.McAdam, F.Catella-Lawson, I.A.Mardini [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 1999. — Vol. 96. — P. 272-277.
12. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs / J.Vane // *Nature.* — 1971. — Vol. 231. — P. 232-235.
13. Vane J. Towards a better aspirin / J.Vane // *Nature.* — 1994. — Vol. 367. — P. 215-216.
14. Weiss H.J. Prostacyclin (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium / H.J.Weiss, V.T.Turitto // *Blood.* — 1979. — Vol. 53. — P. 244-250.
15. Woulfe D. ADP and platelets: the end of the beginning / D.Woulfe, J.Yang, L.Brass // *The Journal of Clinical Investigation.* — 2001. — Vol. 107 (12). — P. 1503-1505.



**А.Э.Левых, В.И.Мамчур. Возможности фармакологической коррекции проагрегантных свойств рофекоксиба антитромбоцитарными препаратами (экспериментальное исследование). Днепропетровск, Украина.**

**Ключевые слова:** рофекоксиб, агрегация тромбоцитов, антиагрегантные препараты.

Работа посвящена изучению влияния высоко-селективного ингибитора циклооксигеназы-2 рофекоксиба (3 мг/кг) и его комбинаций с антиагрегантными средствами — ацетилсалициловой кислотой (3 и 25 мг/кг), дипиридамолом (5 и 10 мг/кг) и клопидогрелем (1 и 10 мг/кг) — на показатели индуцированной агрегации тромбоцитов у крыс. Исследование агрегационной способности тромбоцитов проводили по методике G.V.Born на анализаторе агрегации тромбоцитов «SOLAR AP 2110», используя в качестве индукторов растворы АДФ в конечных концентрациях 5 и 20 мкМ, коллагена 2 мг/мл и арахидоновой кислоты 1 мМ. Определяли максимальную степень и скорость агрегации за 30 с. Показано, что при 5-дневном применении рофекоксиба у крыс развиваются изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, которые выражаются в повышении показателей агрегационной способности тромбоцитов. Комбинированное введение рофекоксиба с антитромбоцитарными средствами позволяет уменьшить негативное проагрегантное влияние циклооксигеназы-2 селективного НПВС. При этом дипиридамолом в дозе 5 и 10 мг/кг и ацетилсалициловая кислота в дозе 3 мг/кг уменьшали исследуемые показатели до уровня величин, характерных для контрольной группы, а ацетилсалициловая кислота в дозе 25 мг/кг оказывала более выраженное антиагрегантное действие. Клопидогрель характеризовался значительным дозозависимым антитромбоцитарным действием, связанным, главным образом, с блокированием АДФ-зависимых механизмов агрегации.

**A.E.Levykh, V.I.Mamchur. Capabilities of pharmacological correction of rofecoxib pro-aggregative properties by antiplatelet drugs (experimental research). Dnipropetrovsk, Ukraine.**

**Key words:** rofecoxib, platelet aggregation, anti-platelet drugs.

The work is devoted to studying of influence of cyclooxygenase-2 selective inhibitor rofecoxib (3 mg/kg) and its combinations with anti-aggregative drugs acetylsalicylic acid (3 and 25 mg/kg), dipyridamole (5 and 10 mg/kg) and clopidogrel (1 and 10 mg/kg) on indicators of induced platelet aggregation in rats. Research of platelet aggregative abilities was carried out by G.V.Born method on the platelet aggregation analyzer «SOLAR AP 2110» and using the solutions of collagen 2 mg/ml, arachidonic acid 1 mmole/l and ADP in final concentration 20 and 5  $\mu$ mole/l as inductors. Degree and rate of aggregation for 30 seconds were tested. 5-day administration of rofecoxib in rats was shown the development of changes in platelet-vascular hemostasis which are expressed in increasing of platelet aggregative ability indicators. The combined administration of rofecoxib with anti-aggregative drugs allows reducing negative pro-aggregative influence of cyclooxygenase-2 non-steroid antiinflammatory drugs. Thus dipyridamole (5 and 10 mg/kg) and acetylsalicylic acid in dose of 3 mg/kg reduced investigated indicators to the levels of control group, but acetylsalicylic acid in dose of 25 mg/kg rendered more expressed anti-aggregative action. Clopidogrel had considerable dose-dependent anti-aggregative action mainly related to blocking of ADP-dependent mechanisms of aggregation.

Надійшла до редакції 25.11.2009 р.