

Влияние лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты на безопасность длительного лечения

Н.М.Воробьева

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – известный антитромбоцитарный препарат с доказанной эффективностью, основной сферой применения которого является первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С этой целью только в США получают АСК около 50 млн человек ежегодно потребляя свыше 10 миллиардов таблеток [1]. Длительная терапия АСК с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при отсутствии противопоказаний рекомендована всем больным со стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда с наличием зубца Q на электрокардиограмме и без такового, после чрескожных коронарных вмешательств и операции коронарного шунтирования, при цереброваскулярной болезни, а также пациентам с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения [2]. Позиции АСК в первичной профилактике ССЗ не столь однозначны. В настоящее время эксперты Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии рекомендуют назначать АСК лицам без известных ССЗ, но с высоким риском развития ССО, а также больным артериальной гипертензией со сниженной функцией почек при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии [3]. Несмотря на высокую эффективность, подтвержденную в крупных клинических исследованиях с участием сотен тысяч пациентов по всему миру, широкий спектр показаний, многолетний опыт использования, рутинное применение АСК несколько ограничивают ее побочные эффекты.

В основе антитромбоцитарного действия АСК лежит ее способность необратимо блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, существующий в двух изоформах (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Основной изоформой считается ЦОГ-1, она присутствует в большинстве клеток организма и определяет физиологические функции простагландинов (ПГ). ЦОГ-2 же содержится в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием разных воспалительных и митогенных стимулов. АСК ингибирует эти изоформы фермента, однако ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках. Поскольку ЦОГ-2 гораздо менее чувствительна к действию АСК, нежели ЦОГ-1, то для ее ингибирования требуются более высокие дозы АСК. По этой причине противовоспалительные дозы АСК существенно превышают дозы, необходимые для реализации антитромбоцитарного эффекта.

Следствием необратимой блокады ЦОГ-1 в тромбоцитах является уменьшение синтеза тромбоксана A_2 – мощного стимулятора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простаглицлин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Подавление образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза. Если блокада тромбоксана происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, то эффекты АСК на обра-

зование простаглицлина осуществляются за счет как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. При этом малые и даже средние дозы АСК при достаточном влиянии на образование тромбоксана минимально угнетают синтез простаглицлина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК.

Изучение механизмов агрегации тромбоцитов, метаболизма арахидоновой кислоты с открытием тромбоксана и простаглицлина и понимание механизма антитромбоцитарного действия АСК позволили установить, что доза АСК, необходимая для достижения ее антитромбоцитарного действия, в 10 раз меньше, чем для обезболивающего и жаропонижающего эффектов, и в 100 раз меньше, чем для противовоспалительного действия. Было показано, что при использовании малых (менее 75 мг/сут) доз АСК ее воздействие на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана синтез простаглицлина угнетается в наименьшей степени. Кроме того, при назначении малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и ПГЕ₂ слизистой оболочкой (СО) желудка, что может ослаблять ulcerогенный эффект АСК [4].

Терапия АСК обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты выявляются приблизительно в 5–8% случаев. Наиболее опасными, но достаточно редкими побочными эффектами считаются желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. При этом тяжесть и частота их возникновения определяются прежде всего дозой препарата. Результаты крупного метаанализа [5] показали, что частота больших кровотечений у получавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК составила менее 1%, средние (100–200 мг/сут) – 1,56%, высокие (283–1300 мг/сут) – более 5%.

Неблагоприятное (так называемое ulcerогенное) воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – наиболее частый побочный эффект АСК, основными проявлениями которого являются диспепсические расстройства (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области и т.д.) и эрозивно-язвенные поражения СО ЖКТ. Возникновение данных побочных эффектов обусловлено как локальным, так и системным воздействием АСК. Локальный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на СО желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупинок препарата. Системный эффект связан с ингибированием ЦОГ-1 и последующей блокадой синтеза ПГЕ₂ и ПГФ_{2α}, оказывающих защитное действие на СО желудка. Считается также, что только лишь снижения концентрации эндогенных ПГ недостаточно для возникновения повреждений СО желудка. Существенная роль в их развитии принадлежит пепсину и соляной кислоте. На фоне приема АСК нарушается защитный слизистый барьер, а при снижении интрагастрального уровня pH ниже 4 усиливается обратная диффузия ионов водорода в СО желудка [6–8]. Накопление АСК в СО желудка нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структур-

ных повреждений в виде язв и эрозий, а также желудочно-кишечных кровотечений [9–10].

С целью уменьшения ulcerогенного действия в настоящее время используют защищенные формы АСК – буферные и кишечнорастворимые. Буферная форма представляет собой комбинацию АСК с невосасываемым антацидом, выполняющим роль кислотного буфера. При приеме буферных форм всасывание АСК происходит в желудке. Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, который содержит невосасываемый антацид гидроксид магния. Кишечнорастворимые формы (например, Тромбо АСС и Аспирин Кардио) имеют защитную оболочку, обеспечивающую всасывание АСК в тонком кишечнике и позволяющую защитить СО желудка от повреждающего действия кислоты.

Поскольку в большинстве ранее выполненных работ по влиянию АСК на СО ЖКТ изучали состояние СО только желудка и двенадцатиперстной кишки, но не тонкого кишечника, то длительное время считали, что использование кишечнорастворимых форм АСК действительно безопаснее обычной (некишечнорастворимой) или буферной формы. С развитием эндоскопической техники и появлением капсульной эндоскопии появилась возможность оценить эффект АСК и на СО тонкого кишечника [11]. Оказалось, что кишечнорастворимая оболочка не защищает в полной мере тонкий кишечник от неблагоприятного воздействия АСК. Как показало исследование Н.Ендо и соавт. [12], частота возникновения эрозий и язв в СО тонкого кишечника при приеме кишечнорастворимой формы АСК оказалась выше в 1,6 и 5,7 раза соответственно по сравнению с буферной формой (рис. 1). Еще в одной работе [13] было продемонстрировано, что при практически одинаковой частоте явных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии обычной и кишечнорастворимой АСК риск скрытых кровотечений был почти в 6 раз выше у принимавших кишечнорастворимую форму препарата.

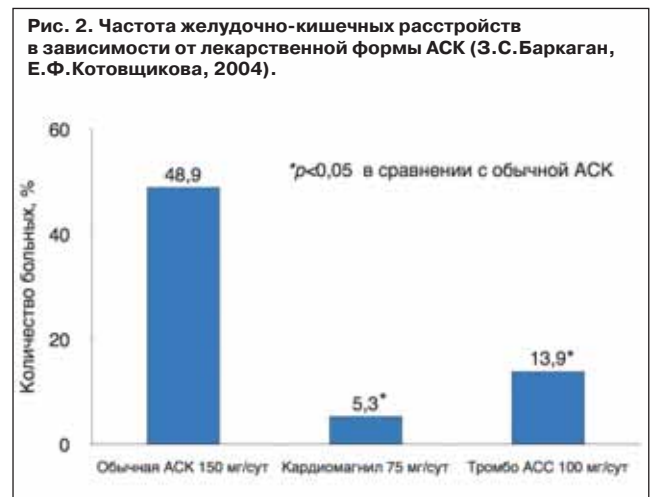
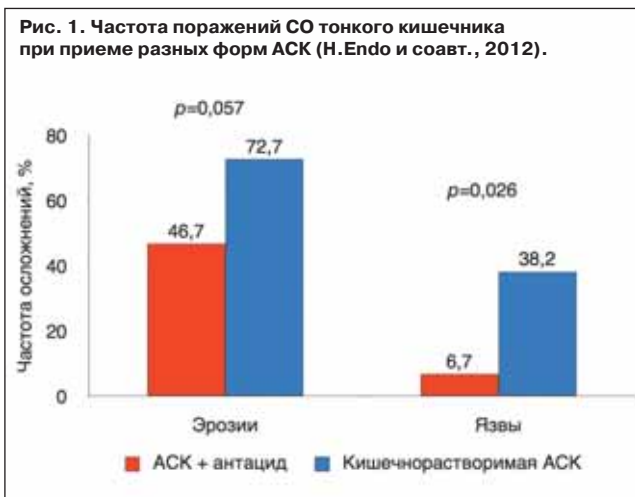
Для повышения безопасности длительной антиагрегантной терапии и уменьшения ulcerогенного воздействия АСК использование буферных форм представляется более предпочтительным, нежели кишечнорастворимых. Это объясняется тем, что в состав буферных форм наряду с АСК входит невосасываемый антацид, оказывающий цитопротективный эффект на СО желудка. Механизм гастропротективного действия невосасываемых антацидов заключается в создании защитной пленки на СО желудка, нейтрализации повреждающих СО факторов (соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, лизолецитина), повышении устойчивости СО желудка к повреждению за счет стимуляции синтеза ПГ (прежде всего ПГЕ и ПГF_{1α}), что способствует улучшению защитных свойств желудочной сли-

зи (за счет стимуляции секреции бикарбонатов и гликопротеинов), повышению регенераторного потенциала эпителия СО и улучшению ее кровоснабжения [14]. Невосасываемые антациды давно и успешно применяются в гастроэнтерологии для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при средней выраженности симптомов [15], при язвенной болезни для быстрого купирования симптомов и предотвращения феномена рикошета при отмене H₂-блокаторов [16], а также считаются препаратами 1-й линии при рефлюкс-гастрите [17].

Выбор гидроксида магния в качестве кислотного буфера для Кардиомагнила неслучаен, поскольку он обладает рядом преимуществ перед другими антацидами. Для гидроксида магния характерно быстрое начало действия (так как за счет его высокой растворимости повышение pH желудка происходит немедленно после приема препарата), защитный эффект, продолжающийся в течение всего времени воздействия АСК на СО желудка, высокая способность к нейтрализации кислоты, отсутствие системных эффектов и воздействия на тонус сфинктеров ЖКТ. В отличие от солей алюминия гидроксид магния не оказывает влияние на обмен фосфора и, соответственно, не вызывает поражение почек и костной ткани [18–19].

Известны исследования, продемонстрировавшие преимущества буферных форм АСК над кишечнорастворимыми. В исследовании З.С.Баркагана и Е.Ф.Котовщиковой [20] сравнили эффекты трех лекарственных форм АСК: обычной, кишечнорастворимой и буферной. В нем приняли участие пациенты в возрасте 18–60 лет с повышенной спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов, страдающие ишемической болезнью сердца или тромбофилиями. Большинство из них (n=286) получали обычную АСК в дозе 150 мг/сут, 57 человек принимали Кардиомагнил 75 мг/сут, 36 – Тромбо АСС 100 мг/сут. Длительность приема АСК составила 3 мес. Частота желудочно-кишечных расстройств (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области) оказалась самой высокой при использовании обычной АСК, а наименьшей – у больных, принимавших Кардиомагнил (рис. 2).

В исследовании А.Л.Верткина и соавт. [21] участвовали 80 больных в возрасте 65–80 лет (в среднем 72 года) со стабильной стенокардией или постинфарктным кардиосклерозом и наличием как минимум одного (кроме возраста) фактора риска развития гастропатии, ассоциированной с терапией АСК: язвенной болезни в анамнезе, хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса по NYHA, выраженного атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета. Больных рандомизировали на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=40) был назначен Кардиомагнил 150 мг/сут, больные 2-й группы (n=40) получали



Тромбо АСС 150 мг/сут (1 таблетка 100 мг + 1 таблетка 50 мг). Длительность приема АСК составила 12 нед. При помощи аналоговой шкалы оценивали выраженность (боль, дискомфорт в эпигастральной области, вздутие живота, расстройство стула, изжога, потребность в диете, спазмолитиках и антацидах) и длительность симптомов диспепсии. Также всем больным выполнили эзофагогастродуоденоскопию и рН-метрию в теле и антральном отделе желудка.

Проявления диспепсии оказались менее выраженными в группе Кардиомагнила. Так, средний балл тяжести диспепсических расстройств по аналоговой шкале через 12 нед лечения у принимавших Кардиомагнил и Тромбо АСС составил 0,37 и 0,86, а длительность симптомов выраженной диспепсии – 22 и 37 дней соответственно. Через 3 нед лечения (на этом сроке была отмечена максимальная выраженность симптомов диспепсии) в группе Кардиомагнила значительно реже возникали дискомфорт/боль в эпигастральной области и изжога (рис. 3). Частота эрозивного поражения СО желудка и двенадцатиперстной кишки также оказалась ниже у пациентов, принимавших Кардиомагнил (рис. 4).

В этой же работе был выполнен фармакоэкономический анализ применения разных форм АСК. Критерием эффективности лечения считали невозникновение эрозивно-язвенного поражения СО ЖКТ. Дозы АСК в двух группах были одинаковыми (150 мг/сут), но поскольку пациенты 2-й группы ежедневно принимали по 2 таблетки препарата (Тромбо АСС 100 + 50 мг), то общее количество таблеток у них оказалось больше – 4690 против 3003 в группе Кардиомагнила. Стоимость 1 таблетки была примерно одинаковой у получавших Кардиомагнил и Тромбо АСС: 1,6 и 1,7 руб., но стоимость курса лечения оказалась меньше в группе Кардиомагнила – 4804,8 руб. против 7973 руб. Эффективность лечения составила 77,5% в группе Кардиомагнила и 35% у получавших Тромбо АСС. С учетом частоты возникновения гастропатии и затрат на ее лечение затраты на единицу эффективности в группе Кардиомагнила оказались в 4,3 раза ниже, чем у пациентов, принимавших Тромбо АСС. Таким образом, данное исследование показало, что назначение Кардиомагнила целесообразно и оправдано не только с клинических, но и с финансовых позиций.

Сравнительный анализ влияния длительной (не менее 1 года) терапии АСК на морфофункциональное состояние СО желудка у больных с ССЗ был выполнен Э.П.Яковенко и соавт. [22]. Результаты исследования опубликованы в 2013 г. В открытом сравнительном одноцентровом исследовании участвовали 132 пациента (средний возраст 65 лет) без заболеваний ЖКТ в анамнезе. Все больные до включения в исследование принимали АСК не менее 1 года, из них 68 человек получали Кардиомагнил 150 мг/сут, 64 – Тромбо АСС

100 мг/сут. Всем обследуемым выполняли эзофагогастродуоденоскопию с биопсией из тела и антрального отдела желудка (и из других отделов по показаниям) и 2-часовую интрагастральную рН-метрию в теле желудка. У части больных (37 принимали Кардиомагнил, 34 – Тромбо АСС) была проведена фармакологическая проба, смысл которой заключался в измерении интрагастрального уровня рН в течение 1 ч до и после приема исследуемого препарата.

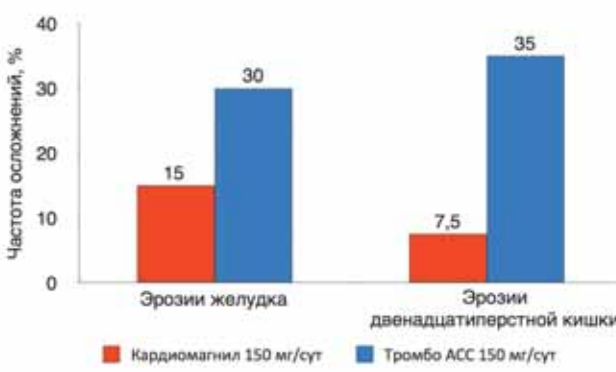
Анализ результатов эндоскопических исследований СО желудка показал, что у обследуемых преобладал эритематозно-геморрагический вариант гастропатии, ассоциированной с приемом АСК. При измерении интрагастрального уровня рН оказалось, что более 70% пациентов имели сохранную кислотопродуцирующую функцию желудка, несмотря на устоявшееся представление о том, что в процессе физиологического старения пищеварительная система подвергается ряду структурных инволютивных изменений, сопровождающихся нарушением ее функций. В группе Кардиомагнила выявили меньшую частоту возникновения эпигастральных болей и симптомов постпрандиальной диспепсии (30% против 55% соответственно; $p < 0,05$), эритематозно-геморрагических изменений СО желудка и двенадцатиперстной кишки без язв и эрозий (43% против 61% соответственно; $p < 0,05$) и меньшую тяжесть поражения СО, выраженную в баллах по шкале Lanza (4,4 балла против 10,9 балла соответственно; $p < 0,05$). При проведении фармакологических проб обнаружили повышение интрагастрального уровня рН в группе Кардиомагнила (с 2,1 до 2,7; $p > 0,05$). У получавших Тромбо АСС, напротив, отмечено небольшое снижение уровня рН (с 2,7 до 2,4; $p > 0,05$).

Выявленное в данной работе повышение интрагастрального уровня рН у пациентов, принимавших Кардиомагнил, является, по мнению исследователей, важным фактором, объясняющим меньшую частоту дис-

Рис. 3. Частота выраженной диспепсии через 3 нед лечения в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009).



Рис. 4. Частота эрозивного поражения СО ЖКТ в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009).



Минимальная эффективная доза АСК при ССЗ (The 8th ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008)

Заболевания или состояния	Минимальная эффективная доза АСК, мг/сут
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт*	50
Лица с высоким риском развития ССЗ	75
Артериальная гипертензия	75
Выраженный стеноз сонных артерий*	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт*	160

*Назначение более высоких доз АСК не обеспечивало большего снижения риска.

пепсических расстройств и лучшую переносимость буферной формы АСК. Повышая интрагастральный уровень pH, гидроксид магния способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время ее контакта с СО и снижает интрагастральное давление, оказывая тем самым протективный эффект, поскольку интрагастральная кислотность является одним из повреждающих факторов для СО желудка.

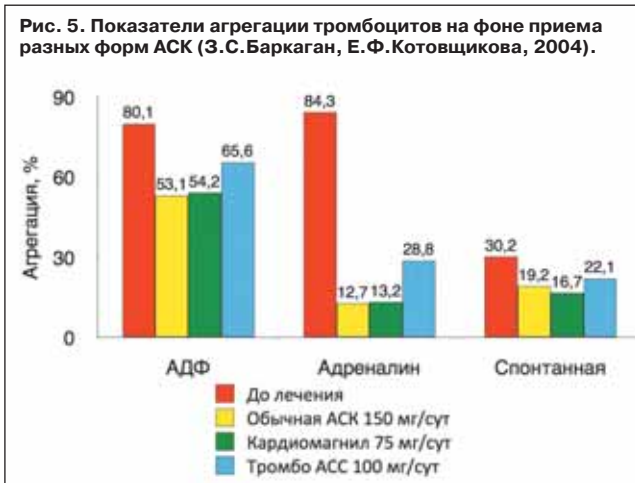
Рассмотренные нами исследования продемонстрировали преимущества буферной формы АСК над кишечнорастворимой в отношении безопасности длительного лечения. При этом, как было показано в одной из работ [20], буферные формы АСК оказывают более выраженный антитромбоцитарный эффект, чем кишечнорастворимые. В данном исследовании до и во время терапии разными лекарственными формами АСК определяли спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. До исследования у всех больных была выявлена повышенная агрегация тромбоцитов. На фоне терапии АСК снижение исходно повышенных средних показателей как спонтанной, так и индуцированной агрегации тромбоцитов было отмечено у всех пациентов, однако у больных, получавших Тромбо АСС, они снизились в меньшей степени, чем у получавших Кардиомагнил и обычную АСК (рис. 5).

Несколько более слабый эффект, который оказывает Тромбо АСС на тромбоцитарный гемостаз, обусловлен тем, что всасывание АСК, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, происходит в верхних отделах тонкого кишечника, откуда она по портальной вене поступает в печень, где подвергается деацетилированию с образованием неактивного салицилата. Обычная и буферная формы АСК всасываются в желудке, где низкий уровень pH предотвращает деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше

всасывается. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 мин после приема, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч [23]. В отличие от желудка уровень pH в тонком кишечнике почти нейтральный, поэтому инактивация АСК с образованием неактивного салицилата происходит быстрее. Поскольку всасывание кишечнорастворимых форм замедлено, то и концентрация АСК в плазме крови достигает пика лишь через 3–4 ч после приема. По этой причине биодоступность кишечнорастворимой формы АСК ниже, чем обычной и буферной, а антитромбоцитарный эффект несколько слабее.

Поскольку побочное действие АСК на ЖКТ является дозозависимым, то для его минимизации, кроме лекарственной формы, важно выбрать оптимальную дозу препарата. Согласно рекомендациям, для первичной и вторичной профилактики ССЗ в настоящее время применяют низкие (75–150 мг/сут) дозы АСК, назначение которых обосновано как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Для лечения большинства ССЗ минимально эффективной признается доза АСК 75 мг/сут (см. таблицу). По данным крупного метаанализа [24], объединившего результаты 65 исследований с участием почти 60 тыс. пациентов, именно терапия АСК в дозах 75–150 мг/сут сопровождалась наибольшим снижением риска ССО у пациентов с высоким риском их развития (рис. 6). При этом назначение АСК в более низких дозах (менее 75 мг/сут) оказалось наименее эффективным по сравнению как с дозами 75–150 мг/сут, так и с превышающими 150 мг/сут. В нескольких прямых сравнительных исследованиях, выполненных у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или малый ишемический инсульт [25], эндартерэктомию [26] и операцию аортокоронарного шунтирования [27], также было показано, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Таким образом, на основании выполненных исследований оптимальной для длительной терапии ССЗ признана доза АСК 75–150 мг/сут.

Препарат Кардиомагнил содержит низкие дозы АСК, соответствующие российским и международным рекомендациям. Он имеет 2 дозировки: 75 мг (+15,2 мг гидроксид магния) и 150 мг АСК (+30,4 мг гидроксид магния). Входящий в состав Кардиомагнила гидроксид магния не влияет на биодоступность АСК и не снижает ее антитромбоцитарный эффект, но оказывает протективное действие на СО желудка, защищая ее от раздражающего воздействия кислоты, что обеспечивает меньшую частоту диспепсических расстройств и лучшую переносимость длительного лечения, чем у обычной и кишечнорастворимой форм АСК.



Литература

1. Campbell CL, Smyth S et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007; 297: 2018–24.
2. Атеротромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Рекомендации Всероссийского научно-общества кардиологов и Национального общества по атеротромбозу. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2009; 8 (6), Прил. 6.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
4. Панченко Е.П., Добровольский АБ. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
5. Pearson TA, Blair SN et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. Circulation 2002; 106: 388–91.

6. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. медицина*. 2000; 78 (3): 4–10.
7. Насонов ЕЛ, Каратеев АЕ. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. медицина*. 2000; 78 (4): 4–9.
8. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1716–25.
9. Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology* 1990; 99 (2): 295–304.
10. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S et al. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and hypothesis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (4): 289–99.
11. Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44–51.
12. Endo H, Sakaib E, Higurashib T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Digestive and Liver Disease* 2012; 44: 833–8.
13. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 803–9.
14. Gasbarrini G, Andreone P, Baraldini M et al. Antacids in gastric ulcer treatment: evidence of cytoprotection. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 (Suppl. 174): 44–7.
15. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. М.: РГА, 2010.
16. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. *РМЖ* 2002; 4 (2): 42–6.
17. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Cons. Med. (Прил.)* 2: 7–10.
18. Ушкелова Е.А. Клиническая фармакология современных антацидов. *Фарматека*, 2006; 11: 1–6.
19. Maon P, Burton M. Antacides revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* 1999; 57 (6): 855–70.
20. Баркаган З.С., Котовицкова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 1–4.
21. Верткин АЛ, Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ. Кардиология*. 2009; 17 (9): 570–5.
22. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 12 (3): 145–50.
23. Patrono C, Collier B, Dalen JE et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 199: 39S–63S.
24. 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.
25. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–6.
26. Taylor DW, Barnett HJM et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179–83.
27. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.

