

Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

А.А. Кириченко[✉], Е.Ю. Эбзеева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Развитие симптоматики сосудистого заболевания существенно повышает риск атеротромботических осложнений. Несмотря на появление новых антиагрегантных препаратов, для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ацетилсалициловая кислота (АСК) остается базовым антиагрегантом. При вторичной профилактике польза низких (75–100 мг) и средних (150–325 мг) доз АСК убедительно доказана. Сравнение антиагрегантной эффективности низких доз разных форм АСК показало, что кишечнорастворимое покрытие замедляет высвобождение и абсорбцию АСК. В отличие от обычной АСК, после первой дозы кишечнорастворимой формы степень ацетилирования циклооксигеназы-1 не достигает максимального значения. Однако при повторном ежедневном приеме ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы кумулирует и приводит к достаточному угнетению ее активности и ингибированию функции тромбоцитов к 6-му дню. Проблемой длительного использования АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий являются увеличение частоты гастроинтестинальных побочных явлений и повышение риска больших кровотечений. Большинство проведенных исследований не выявили достоверного снижения риска кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении специальных форм АСК. Основную роль в развитии токсического действия АСК на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта отводят системным механизмам.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, вторичная профилактика, атеротромбоз.

Для цитирования: Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Ацетилсалициловая кислота при вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454

Review

Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications

Andrei A. Kirichenko[✉], E.Iu. Ebzeeva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[✉]andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The development of symptoms of vascular disease significantly increases the risk of atherothrombotic complications. Despite the emergence of new antiplatelet drugs, for patients with cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid (ASA) remains the basic antiplatelet agent. With secondary prophylaxis, the benefits of low (75–100 mg) and medium (150–325 mg) doses of ASA have been convincingly proven. A comparison of the antiplatelet efficacy of low doses of different forms of ASA showed that the enteric coating slows the release and absorption of ASA. Unlike conventional ASA, after the first dose of the enteric form, the degree of acetylation of cyclooxygenase-1 does not reach the maximum value. However, upon repeated daily intake, the acetylation of platelet cyclooxygenase cumulates and leads to a sufficient inhibition of its activity and inhibition of platelet function by the 6th day. The problem of prolonged use of ASA for the prevention of cardiovascular events is an increase in the frequency of gastrotoxic side effects and an increased risk of major bleeding. Most of the studies conducted did not reveal a significant reduction in the risk of bleeding from the upper gastrointestinal tract when using special forms of ASA. The main role in the development of the toxic effect of ASA on the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract is assigned to systemic mechanisms.

Key words: acetylsalicylic acid, secondary prophylaxis, atherothrombosis.

For citation: Kirichenko A.A., Ebzeeva E.Iu. Acetylsalicylic acid in the secondary prevention of cardiovascular complications. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190454

Из 56,9 млн случаев смерти во всем мире в 2016 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт унесли больше всего человеческих жизней – в общей сложности 15,2 млн. Эти заболевания остаются ведущими причинами смерти [1].

Несмотря на то, что хорошо известна польза первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чаще всего лечение начинают только при манифестации стенокардии, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или нарушения мозгового кровообращения. У лиц с подтвержденными ССЗ считается ненужным проводить оценку риска по шкале SCORE. Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и требуют интенсивных профилактических мероприятий [2]. Это связано с тем, что первый эпизод сосудистого заболевания существенно повышает риск повторных сосудистых инцидентов [3]. Так, перенесенный ИМ в 5–7 раз повышает риск повторного ИМ и в 3–4 раза – риск нарушения мозгового кровообращения. У пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, в 9 раз выше риск повторного ишемического инсульта и в 3 раза выше риск развития ИМ. У лиц с атеросклерозом терминального отдела аорты и артерий

ног, страдающих перемежающейся хромотой, основными причинами смерти являются ИМ и инсульт, риск развития которых выше в 4 раза.

Различия в течении атеросклеротических сосудистых заболеваний и повышенный риск развития повторных сосудистых катастроф во многом объясняются состоянием стенок артериальных сосудов и системностью поражения. Доброкачественное течение ССЗ обычно ассоциируется со стабильным состоянием атеросклеротических бляшек. Стабильные бляшки характеризуются наличием хорошо выраженной плотной фиброзной покрышки, без ее истончения на всем протяжении бляшки, небольшим атероматозным ядром и малым количеством клеточных элементов – моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов [4]. Стабильность клинического состояния больного не означает стабильности лежащего в основе патологического процесса: острые события (развитие нестабильной стенокардии, ИМ, внезапной смерти, инсульта) в большинстве случаев обусловлены внезапным разрывом атероматозной бляшки, образованием трещины или эрозии на ее поверхности и образованием тромба. Атеротромбоз развивается, как правило, при наличии нестабильных бляшек. Под уязвимой нестабильной атеросклеротической бляшкой

(vulnerable unstable plaque) принято понимать бляшку, в которой с большой вероятностью может образоваться тромбогенный участок. Нестабильная бляшка или бляшка со склонностью к изъязвлению и разрыву имеет покрышку менее 65 мкм с инфильтрацией ее клетками воспаления (макрофагами и Т-лимфоцитами), крупное липидное ядро относительно ко всей площади бляшки более 40%. Вокруг ядра наблюдаются повышенная неоваскуляризация и большое количество пенистых клеток. Выделяют несколько гистологических типов уязвимых нестабильных бляшек: фиброатерому с тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип), бляшки с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) и бляшки с некрозом/кальцинозом (дистрофически-некротический тип) [4].

При эрозии поверхности атеросклеротических бляшек или их разрыве в артериях формируются белые клеточные тромбы. Структурной основой белых тромбов являются агрегаты тромбоцитов, скапливающиеся у мест разрушения внутренней оболочки кровеносного сосуда [5]. Поэтому основная роль в профилактике атеротромбоза отводится применению препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов.

Препаратом 1-й линии во вторичной профилактике ССО остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Ее фармакологическое действие на сердечно-сосудистую систему связано преимущественно с ацетилированием молекулярных мишеней: циклооксигеназы-1 в тромбоцитах (ингибирование агрегации тромбоцитов, подавление высвобождения провоспалительных медиаторов и митогенов), циклооксигеназы-2 («аспирининдуцированный» липоксин – играет ключевую роль в разрешении воспаления и регенерации тканей, стимулирует NO-синтазу в тромбоцитах и эндотелии, что ведет к усилению выработки оксида азота, ингибирует образование реактивных форм кислорода) [6, 7].

Эффективность АСК в снижении сосудистой смерти и несмертельных сосудистых осложнений считается убедительно доказанной [8–11].

По данным метаанализа результатов 287 рандомизированных клинических исследований, охвативших 135 тыс. пациентов, прием АСК снижает риск серьезных ССО на 33% после перенесенного ИМ; на 27% – после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки; на 23% – у пациентов с высоким риском тромбоза. Применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имело преимуществ в терапевтической эффективности по сравнению со средними (160–325 мг) и низкими (75–100 мг) дозами и довольно часто сопровождалось побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12].

При анализе 16 исследований длительного применения АСК в дозах 50–1500 мг/сут для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [13] отмечено, что терапия АСК способствовала значительному снижению риска серьезных сердечно-сосудистых событий, включая сосудистую смерть, нефатальный инсульт и ИМ у мужчин и женщин в одинаковой степени, а доза АСК 75–100 мг была такой же эффективной, как и более высокие дозы, но в острых ситуациях была необходима начальная нагрузочная доза как минимум 150 мг.

Несмотря на множество исследований, доказавших эффективность АСК при вторичной профилактике ССО, вопрос ее оптимальной дозы остается открытым. Возможно, исследование ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness), в котором планируется сравнить эффективность доз 81 и 325 мг АСК у 20 тыс. больных с ИБС, сможет поставить точку в многолетней дискуссии [14].

В настоящее время целесообразность назначения АСК для вторичной профилактики не вызывает сомнения, и в руководствах Европейского общества кардиологов [15]

АСК рассматривается как базовый антитромбоцитарный препарат в дозе 75–100 мг/сут:

- при остром коронарном синдроме и стентировании;
- после аортокоронарного шунтирования;
- при стабильной ИБС;
- некардиоэмболическом инсульте или транзиторной ишемической атаке;
- стенозе сонных артерий, атеросклерозе вертебральных артерий.

АСК остается препаратом 1-й линии для профилактики ССО и у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей [11].

При длительной терапии АСК в антитромбоцитарных дозах наиболее значимы два типа побочных эффектов – желудочно-кишечная токсичность и кровотечения. Наиболее частое нежелательное явление – гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии). Эти жалобы могут появляться у 15–25% больных и в 5–10% случаев стать причиной отмены препарата [16, 17]. Более опасным осложнением при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение, развивающееся при приеме низких доз у 2–3% пациентов [18]. У лиц с очень низким риском развития тромботической окклюзии (менее 1% в год) небольшая величина абсолютной пользы от применения АСК может быть сведена к нулю из-за повышенного риска геморрагических осложнений. Чтобы уменьшить раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и избавиться от побочных эффектов АСК, были созданы формы АСК, имевшие защитную кишечнорастворимую оболочку (например, препарат Тромбо АСС), а также буферные формы АСК, растворимые и др.

Однако результаты исследований безопасности разных лекарственных форм АСК оказались противоречивы в отношении субъективной переносимости препаратов. Часть исследователей указывают на отсутствие существенных отличий или лучшую переносимость буферных форм [19–21]. Другие дают заключение, что кишечнорастворимая АСК представляет более безопасную альтернативу буферной АСК [22]. В 5 рандомизированных исследованиях по данным эндоскопии кишечнорастворимая форма АСК вызывала значительно меньше поражений слизистой желудка, чем обычная АСК [23]. В исследовании MAGIC (Management of Aspirin-induced Gastro-Intestinal Complications), включавшем 1454 пациента высокого сердечно-сосудистого риска, по данным эндоскопии, риск развития эрозий желудка при приеме кишечнорастворимой АСК был достоверно ниже, чем при применении буферной АСК [24].

Большинство проведенных исследований не выявили достоверного снижения риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении специальных форм АСК для вторичной профилактики ССО [25–28].

Неоднозначность результатов отчасти может быть обусловлена механизмом повреждения слизистой. Развитие осложнений при приеме АСК опосредуется двумя механизмами – прямым (местным) и непрямым (системным) [29–31]. Основную роль в развитии токсического действия АСК на слизистую верхних отделов ЖКТ в настоящее время отводят системным механизмам. Ингибирование циклооксигеназной активности приводит к снижению синтеза гастропротективных простагландинов и, вследствие этого, к уменьшению продукции бикарбонатов и слизи желудочным эпителием, нарушению кровотока в слизистой, снижению пролиферации эпителиальных клеток. В результате слизистая оболочка желудка становится менее устойчивой к повреждающим воздействиям.

Фактором, способным существенно повлиять на получаемые результаты, является взаимодействие препарата с пищей, что не учитывалось в подавляющем большинстве исследований. В исследовании W. Guo и соавт. [32] выявле-

но, что при приеме кишечнорастворимой АСК за 30 мин до еды или перед сном частота побочных явлений была минимальной, а при его назначении во время или после еды частота желудочно-кишечных побочных явлений значительно возросла. Предполагается, что из-за увеличения pH в желудке во время и после приема пищи высвобождение АСК начинается еще в желудке.

Необходимо также учитывать широкую распространенность в общей популяции эрозий и язв слизистой оболочки ЖКТ, часто протекающих бессимптомно, так как прием АСК может спровоцировать их клиническое проявление (диспепсические явления, желудочно-кишечное кровотечение). Больше кровотечений из уже существующих повреждений слизистой будет вызывать не только АСК, но и любой другой антиагрегатный препарат [33]. Поэтому при назначении длительной терапии АСК необходимо учитывать часто встречающиеся в общей популяции факторы, увеличивающие риск кровотечений [34–37]:

- возраст старше 65 лет;
- желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- инфицирование *Helicobacter pylori*;
- употребление алкоголя;
- одновременное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, других антиагрегатных препаратов, антикоагулянтов.

Для уменьшения частоты развития желудочно-кишечных кровотечений при применении АСК пациентам с высоким риском кровотечений рекомендуется одновременное назначение ингибиторов протонной помпы, а пациентам с язвенным анамнезом – и эрадикация *Helicobacter pylori* [29].

Сравнительная оценка антиагрегатной эффективности низких доз разных форм АСК показала, что кишечнорастворимое покрытие влияет на фармакокинетику АСК, снижая ее биодоступность вследствие более медленного высвобождения, абсорбции в меньших концентрациях и в течение более длительного периода времени [16]. В связи с этим в ряде исследований антиагрегатная эффективность кишечнорастворимой формы АСК оценивалась как низкая [38–40].

Исследование Р. Patrignani и соавт. [41] динамики ацетилирования циклооксигеназы в 1-ю неделю приема препарата показало замедленное начало действия кишечнорастворимой АСК. В отличие от обычной АСК, при приеме которой максимальный антиагрегатный эффект развивается после однократного приема [42], после 1-й дозы кишечнорастворимой формы степень ацетилирования циклооксигеназы-1 не достигала максимального значения. Однако при повторном ежедневном приеме произошло кумулятивное ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы. Максимальный эффект был достигнут к 6-му дню приема. Таким образом, ежедневный повторный прием кишечнорастворимой формы АСК в низких дозах приводит к достаточному угнетению активности тромбоцитарной циклооксигеназы, что сопровождается значительным ингибированием функции тромбоцитов [41]. Для достижения антиагрегатного эффекта, сопоставимого с действием обычной АСК, кишечнорастворимую АСК в первые дни следует назначать в большей дозе.

Данные лабораторных исследований подтверждаются и клиническими результатами. В исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) у больных с острым ИМ применение кишечнорастворимой АСК в дозе 162,5 мг/сут (первая таблетка разжевывалась для более быстрого наступления антиагрегатного эффекта) привело к снижению риска нефатальных инфаркта и инсульта на 50%, а сердечно-сосудистой смерти – на 23% [43], что явилось основанием для официальной рекомендации применения АСК в терапии острого коронарного синдрома [44].

Заключение

Подавление агрегации тромбоцитов АСК оказывает протективное действие на сердечно-сосудистую систему, снижая частоту повторных ССО. Несмотря на появление новых антиагрегатных препаратов, для пациентов с ССЗ АСК остается базовым антиагрегантом. Уточнение оптимальной дозы продолжается.

Как и при применении других антиагрегатных препаратов, основной проблемой длительного использования АСК для профилактики ССО является повышение риска кровотечений. Большинство проведенных исследований не выявило достоверного снижения риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении специальных форм АСК. Это связывают не только с местным раздражающим действием АСК, но и с большой ролью системных механизмов: уменьшение продукции бикарбонатов и слизи желудочным эпителием, нарушение кровотока в слизистой, – снижающих устойчивость слизистой верхних отделов ЖКТ к повреждающим воздействиям. Пациентам с высоким риском кровотечений рекомендуется одновременно с АСК назначать ингибиторы протонной помпы, а пациентам с язвенным анамнезом – и эрадикация *Helicobacter pylori*.

Сравнение антиагрегатной эффективности низких доз разных форм АСК показало, что кишечнорастворимое покрытие замедляет высвобождение и абсорбцию АСК. В отличие от обычной АСК, после 1-й дозы кишечнорастворимой формы степень ацетилирования циклооксигеназы-1 не достигает максимального значения. Однако при повторном ежедневном приеме ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы кумулирует и приводит к достаточному угнетению ее активности к 6-му дню, что сопровождается значительным снижением агрегационной способности тромбоцитов.

При вторичной профилактике польза низких доз АСК существенно превышает риск кровотечений. В настоящее время АСК рассматривается как базовый антиагрегатный препарат в дозе 75–100 мг/сут при ИБС, некардиоэмболическом инсульте или транзиторной ишемической атаке, стенозе сонных артерий, атеросклерозе вертебральных артерий, у пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. 10 ведущих причин смерти в мире. The World Health Report 24 May 2018. [10 vedushchikh prichin smerti v mire. The World Health Report 24 May 2018 (in Russian).]
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC-BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
4. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 5 (103): 88–95. [Ragino Yu.I., Volkov A.M., Chernyavskii A.M. Stadii razvitiia ateroskleroticheskogo ochaga i tipy nestabil'nykh blyashek – patofiziologicheskaya i gistologicheskaya kharakteristika. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2013; 5 (103): 88–95 (in Russian).]
5. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных. *Бюллетень СО РАМН.* 2006; 2 (120): 132–8. [Barkagan Z.S., Kostuchenko G.I. Metabolicheski-vospalitel'naya kontseptsia aterotromboza i novye podkhody k terapii bol'nykh. *Biulleten' SO RAMN.* 2006; 2 (120): 132–8 (in Russian).]

6. Schrör K, Rauch BH. Aspirin and lipid mediators in the cardiovascular system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 121 (A): 17–23.
7. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510 (7503): 92–101.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
9. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–60.
10. Welsh RC, Roe MT, Steg PG et al. A critical reappraisal of aspirin for secondary prevention in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2016; 181: 92–100.
11. Jezovnik MK, Poredos P. Aspirin, still first-line in secondary prevention of cardiovascular complications in peripheral artery disease. *E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice* 2013; 11 (13).
12. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71–86.
13. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J* 2013; 34 (44): 3403–11.
14. Johnston A, Jones WS, Hernandez AF. The ADAPTABLE Trial and Aspirin Dosing in Secondary Prevention for Patients with Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18 (8): 81.
15. Серик С.А. Аспирин в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность. Рациональная фармакотерапия. 2017; 3 (44): 28–44. [Serik S.A. Aspirin v pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevaniy: effektivnost' i bezopasnost'. Ratsional'naya farmakoterapiya. 2017; 3 (44): 28–44 (in Russian).]
16. Haastrop PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116 (3): 212–5.
17. Cayla G, Collet JP, Silvain J et al. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol* 2012; 156 (1): 69–75.
18. Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH et al. Anti-platelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of regular and enteric coated formulations in men and women. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3 (2): 209–12.
19. Endoa 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 Liver Dis* 2012; 44: 833–8.
20. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Безопасность разных форм ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 79–84. [Bokarev I.N., Popova L.V. Bezopasnost' raznykh form atsetilsalitsilovoi kisloty v profilaktike serdечно-sosudistykh zabolevaniy. Consilium Medicum. 2014; 16 (5): 79–84 (in Russian).]
21. Баркаган З.С., Котовщикова С.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Южно-Рос. мед. журн.* 1999; 2–3: 38–43. [Barkagan Z.S., Kotovshchikova S.F. Srovnitel'nyi analiz osnovnykh i pobochnykh effektivnykh form atsetilsalitsilovoi kisloty. Iuzhno-Ros. med. zhurn. 1999; 2–3: 38–43 (in Russian).]
22. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric-versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (1): 163–6.
23. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6 (4): 519–22.
24. Uemura N, Sugano K, Hiraishi H et al. MAGIC Study Group. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 2014; 49 (5): 814–24.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–6.
26. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2218–24.
27. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001; 1 (1).
28. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (5): 563–71.
29. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (18): 1502–17.
30. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (11): 1673–82.
31. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42 (5): 146–64.
32. Guo W, Lu W, Xu Y et al. Relationship between adverse gastric reactions and the timing of enteric-coated aspirin administration. *Clin Drug Investig* 2017; 37 (2): 187–93.
33. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123 (10): 1108–15.
34. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
35. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307 (21): 2286–94.
36. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB et al. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016; 164 (12): 826–35.
37. Park K, Bavry AA. Aspirin: its risks, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. *Cleve Clin J Med* 2013; 80 (5): 318–26.
38. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E et al. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35 (1): 175–8.
39. Cox D, Maree AQ, Dooley M et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37 (8): 2153–8.
40. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (3): 301–5. [Martynov A.I., Akatova E.V., Urlaeva I.V., Nikolin O.P. Istinnaya rezistentnost' i psevdorezistentnost' k aspirinu. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2013; 9 (3): 301–5 (in Russian).]
41. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo E et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (8): 1320–30.
42. Grosser T, Fries S, Lawson JA et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127 (3): 377–85.
43. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–60.
44. Schrör K. General Aspects. Acetylsalicylic Acid. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016; p. 1–50.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Andrei A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Elisaveta Yu. Ebseeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6573-4169>

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019