DOI: 10.18087/cardio.2466

Тарловская Е. И.
ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Формы выпуска и дозы ацетилсалициловой кислоты: значение для клинической практики

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, антитромботическая терапия, формы выпуска аспирина, резистентность к аспирину

Ссылка для цитирования: Тарловская Е. И. Формы выпуска и дозы ацетилсалициловой кислоты: значение для клинической практики. Кардиология. 2018;58(S5):4–12

Резюме

В статье представлен обзор данных, касающихся фармакокинетики и фармакодинамики различных форм выпуска ацетилсалициловой кислоты (АСК). Показано, что эффективность и безопасность АСК определяется системными эффектами препарата и не зависит от формы выпуска. Обсуждаются вопросы, связанные с резистентностью к АСК.

Tarlovskaya E. I.
Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

Dosage forms and doses of acetylsalicylic acid: significance for clinical practice

Keywords: acetylsalicylic acid, aspirin, antithrombotic therapy, aspirin dosage forms, aspirin resistance

For citation: Tarlovskaya E.I. Dosage forms and doses of acetylsalicylic acid: significance for clinical practice. Kardiologiia. 2018;58(S5):4–12

Summary

The article presents a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of different acetylsalicylic acid (ASA) dosage forms. The review showed that efficacy and safety of ASA are determined by its systemic effects and do not depend on the dosage form. Issues of ASA resistance are discussed.

Важнейшим направлением современной кардиологии является первичная и вторичная профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений. Одним из самых эффективных подходов к профилактике острых сердечно-сосудистых событий является применение антитромбоцитарных препаратов и, в частности, препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК). Поэтому неудивительно, что более 40000 тонн аспирина производится каждый год во всем мире, а 35000 кг аспирина потребляются каждый день только в США [1]. В 70-е годы XX столетия Британский ученый John RobertVane впервые обнаружил, что АСК блокирует в организме синтез простагландинов, и за исследование механизма физиологического действия АСК в 1982 г. ему была присуждена Нобелевская премия. В дальнейшем стало ясно, что далеко не все лечебные свойства АСК объясняются только ингибированием синтеза простагландинов, механизм действия АСК оказался более сложным и до настоящего времени до конца не изучен, свойства АСК до сих пор остаются объектом исследований.

Механизм действия АСК

Эффекты АСК – представителя класса нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – реализуются благодаря неселективному ингибированию фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Низкие дозы АСК (<300 мг) главным образом ингибируют изоформу ЦОГ-1 в тромбоцитах [2], а также ЦОГ-1 в мегакариоцитах, тем самым подавляя продукцию тромбоксана (Тх) A_2 и в «молодых», и в «зрелых» тромбоцитах [3]. $ТхА_2$ является основным продуктом метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и представляет собой ключевой медиатор активации тромбоцитов. Этот механизм действия объясняет антитромботическую эффективность АСК, а также связанный с ней риск кровотечения. ЦОГ-1 в тромбоцитах ингибируется необратимо, так как безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать этот фермент de novo. Это означает, что после контакта ЦОГ-1 тромбоцитов с АСК продукция $ТхА_2$ становится невозможной в течение всего времени их циркуляции, которое в целом составляет около 10 суток. Клетки эндотелия кровеносных сосудов, содер-

жащие в отличие от тромбоцитов ядра, способны ресинтезировать ЦОГ. Поэтому действие АСК на эндотелиальные клетки менее продолжительно, чем соответствующее действие на тромбоциты [4].

Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (>300 мг) обеспечивает ингибирование изоформы ЦОГ-2 в эндотелии сосудов, что влечет за собой снижение синтеза простагландина I2, который обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов. В связи с этим нецелесообразно использовать АСК в профилактических целях в дозе >300 мг, так как это сопровождается снижением антитромбоцитарного эффекта препарата. Клиническим подтверждением нелинейной фармакодинамики АСК являются результаты мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором анализировалась эффективность АСК в разных дозах. Показано, что назначение низких доз АСК (75–150 мг) для длительной терапии сопровождается выраженным эффектом, одновременно снижение или повышение дозы препарата приводит к уменьшению эффекта [5]. Для объяснения других полезных эффектов АСК, таких как профилактика венозной тромбоэмболии [6], химиопрофилактика колоректального (и других форм) рака [7], снижение риска деменции [8], были предложены различные механизмы действия, такие как ацетилирование других белков, участвующих в свертывании крови [6], ингибирование ЦОГ-2 [7], а также другие ЦОГ-независимые механизмы [9, 10].

Фармакокинетика АСК в зависимости от формы выпуска препарата

Принятая per os АСК поступает в системную циркуляцию через печень. При первичном прохождении через печень происходит деацетилирование и в кровоток поступают в основном уже салицилаты, которые оказывают противовоспалительный, жаропонижающий, обезболивающий эффекты, но не обладают антиагрегантным действием. Следовательно, АСК в основном действует пресистемно: на уровне тонкого кишечника и в системе портальной вены. Часть АСК, попавшая в системный кровоток, быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови, поэтому период полувыведения АСК короткий – не более 15–20 мин.

В настоящее время существует несколько форм выпуска АСК [11]:

- хорошо растворимая обычная форма;
- микрокристаллическая форма;
- кишечнорастворимая форма;
- буферная форма.

Незащищенные формы АСК, принятые внутрь, быстро всасываются (примерно через 15–20 мин), но механическое повреждающее действие на слизистую желудка может приводить к ульцерогенному эффекту.

Микрокристаллические формы представляют собой АСК, которая заключена в поливинилацетатную оболочку, из которой по мере продвижения по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) препарат постепенно всасывается, поддерживая необходимую концентрацию в крови, и меньше раздражает слизистые оболочки.

Кишечнорастворимая форма (КР) имеет pH-зависимый механизм абсорбции АСК. Разрушение таблетки начинается при pH 6,0–7,0. В данном случае всасывание препарата может наступить и по мере его прохождения через желудок, если больной разжует таблетку. Однако в остальных случаях КР АСК позволяет препарату проходить через желудок и всасываться уже в тонком кишечнике.

Буферная форма АСК обеспечивает создание буферной среды, в результате этого локально изменяется pH желудочного содержимого, что возможно уменьшает повреждающее действие растворимого аспирина [11].

Существуют некоторые отличия в фармакокинетике различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и КР формами АСК. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения пиковой концентрации до 3,25 ч и периода полувыведения до 0,65 ч для КР АСК [12, 13]. Однако КР форма АСК имеет ряд интересных особенностей фармакокинетики. Спустя 1 час после приема КР АСК уже происходит выраженное подавление синтеза TxA_2, в то время как АСК еще не определяется в системном кровотоке. Определяемые уровни АСК обнаруживают, как правило, через 1 ч или позднее. Существует предположение, что в связи с более низкой скоростью всасывания КР АСК в течение 1-го часа вся всосавшаяся в кишечнике АСК подвергается пресистемному гидролизу, не достигая системного кровотока. Однако, несмотря на отсутствие АСК в системном кровотоке, антитромботический эффект развивается, т.к. всосавшаяся АСК оказывает ингибирующее действие на ЦОГ-1 тромбоцитов в системе портальной вены. Спустя час после приема КР АСК скорость всасывания АСК из кишечника превышает скорость пресистемного гидролиза и АСК определяется в системном кровотоке и реализует свои эффекты [4, 14–16].

Нежелательные явления при приеме АСК

Несмотря на антитромботическое действие, прием АСК редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями гемостаза [17]. Общий риск крупных экстракраниальных и внутричерепных кровоизлияний, связанных с антиагрегантами, трудно оценить в отдельных исследованиях, поскольку их частота составляет менее 1% в год [3].

Достаточно редко при профилактическом приеме аспирина развивается кровоизлияние в мозг, которое может быть смертельным или инвалидизирующим, – 1 случай на 1000 человек, принимавших аспирин в течение 10 лет [18].

Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с приемом АСК, является НПВС-гастропатия. Термин «НПВС-гастропатия» был впервые предложен S. Roth в 1987 г. В настоящее время под термином «НПВС-гастропатия» понимается определяемое при эзофагогастродуоденоскопии повреждение слизистой оболочки желудка и/или 12-перстной кишки с развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечение, перфорация). Было установлено, что около половины угрожающих жизни желудочно-кишечных кровотечений спровоцировано приемом НПВС [19]. В настоящее время описано несколько механизмов развития НПВС-гастропатии, причем традиционно ключевое место отводится системному действию НПВС, проявляющемуся в ингибировании ЦОГ-1 в клетках слизистой желудка с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландина Е2 и простациклина I2 – основных защитных ресурсов слизистой желудка [20]. Однако нельзя исключить местное действие АСК на слизистую оболочку желудка. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток и нарушение целостности слизистой оболочки [21].

Клинические проявления НПВС-гастропатии – жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии) – при длительном приеме АСК могут наблюдаться у 25% больных и в 5–10% случаев могут стать причиной отмены препарата [22]. Более опасной формой НПВС-гастропатии при приме АСК является желудочно-кишечное кровотечение. При приеме низких доз АСК частота подобных нежелательных явлений составляет 2–3% [23]. Ряд исследований показал связь между увеличением дозы аспирина и риском кровотечения [24]. Среди пациентов пожилого возраста отношения шансов кровотечения при приеме ежедневных доз АСК 75, 150 и 300 мг составляли 2,3, 3,2 и 3,9 соответственно [25]. В связи с этим для постоянного приема обычно рекомендуются дозы АСК от 75 до 100 мг [26]. Если предположения из косвенных сравнений являются правильными, то даже самые низкие дозы (75 мг) аспирина не устраняют риск кровотечений полностью, но приводят к снижению его на 40% по сравнению с 300 мг и на 30% по сравнению с 150 мг [26].

Кроме того, необходимо учитывать, что раздельное ингибирование ЦОГ-1 или ЦОГ-2 обычно не вызывает повреждение желудка, тогда как одновременное ингибирование обеих изоформ ЦОГ достаточно часто приводит к формированию язвы желудка [26, 27]. В этом контексте важно учитывать, что высокий процент лиц, нуждающихся в кардиопротективной дозе АСК, имеют хронические боли и получают НПВС. Так, при опросе пациентов в возрасте 65 лет и старше выяснилось, что 70% из них использовали НПВС по крайней мере 1 раз в неделю, а 34% использовали их ежедневно. Распространенность использования низких доз АСК у этих же пациентов составляла 60% [28]. Те пациенты, которые совмещают прием АСК и других НПВС представляют собой группу высокого риска развития тяжелой НПВС-гастропатии. Когда пациенты комбинируют АСК с другими НПВС, ежегодный риск возникновения язв составляет 5,6%, а если эти НПВС представлены коксибами, то 7,5%. В ряде наблюдательных исследований было отмечено увеличение в 2–4 раза риска формирования язв желудка при одновременном приеме НПВС и низких доз АСК [27, 29].

Неселективные НПВС кроме ингибирования ЦОГ-2 также ингибируют ЦОГ-1, однако механизм ингибирования включает образование солевого мостика с Arg120 ЦОГ-1, в отличие от АСК, и является обратимым [30]. В связи с этим неселективные НПВС уменьшают антитромбоцитарные эффекты АСК. Подавление антиагрегантных эффектов препарата может привести к неэффективной профилактике сердечно-сосудистых событий. Фактически, пациенты, получавшие аспирин и ибупрофен, показали повышенный риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с теми, кто получал только аспирин [31]. Таким образом, сочетание АСК с НПВС, как с селективными (тяжелая гастропатия), так и с неселективными (ингибирование антитромбоцитарного эффекта), является неблагоприятным. Тем не менее, если возникла ситуация, когда пациент с остеоартрозом вынужден принимать низкие дозы АСК для кардиопротекции, экспертная группа American College of Rheumatology настоятельно рекомендует использовать неселективный НПВС, за исключением ибупрофена, в сочетании с ингибитором протонной помпы [17, 32]. Кроме того, экспертная группа American College of Rheumatology подчеркивает, что селективный ингибитор ЦОГ-2 не должен использовался в вышеуказанной ситуации [32].

По отношению к применению ибупрофена Федеральное Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США выпустило специальное заявление, информирующее пациентов и медицинских специалистов, что ибупрофен может помешать антитромбоцитарному эффекту низких доз аспирина, что потенциально делает аспирин менее эффективным для кардиопротекции или профилактики инсульта[1].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВС-гастропатии при приеме АСК:

[1] – Food and Drug Administration. Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin: Potential for Attenuation of the Anti-Platelet Effect of Aspirin. Доступно на: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM161282.pdf

- использование минимальной эффективной дозы (75–100 мг);
- выявление ФР гастропатии;
- назначение ингибиторов протонной помпы;
- применение особых лекарственных форм АСК.

Определение ФР развития НПВС-гастропатии является одной из самых простых и одновременно эффективных мер профилактики ее возникновения при длительном приеме АСК. К ФР развития НПВС-гастропатии традиционно относят: язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, возраст более 60 лет, инфицирование Helicobacter pylori, препараты, усиливающие гастротоксичность АСК (глюкокортикоиды, антикоагулянты, НПВС) [4].

Существуют рекомендации, что перед началом продолжительной антиромбоцитарной терапии все пациенты должны быть обследованы на предмет инфицирования Helicobacter pylori, и при выявлении возбудителя должна быть проведена эрадикация [26, 33].

Два исследования [34, 35] оспорили рекомендации, которые ранее предлагали использовать клопидогрел у пациентов с гастроэнтерологическими противопоказаниями к приему АСК. Оба исследования включали пациентов, у которых в анамнезе были язвенные кровотечения после приема низких доз АСК. В исследовании, проведенном Chan с соавт. [34], после заживления язв и эрадикации Helicobacter pylori, если данные бактерии присутствовали, 320 пациентов были случайным образом распределены на получение либо клопидогрела 75 мг, либо АСК 80 мг с эзомепразолом 20 мг в течение 12 месяцев. Суммарная частота повторных кровотечений составила 8,6% (95% ДИ: 4,1–13,1%) среди пациентов, получавших клопидогрел, и 0,7% (95% ДИ: 0–2%) среди тех, кто получал АСК и эзомепразол (p=0,001).

В исследовании Lai с соавт. [35] 170 пациентов, перенесших язвенное кровотечение, были случайным образом распределены на лечение клопидогрелом 75 мг или АСК 100 мг и эзомепразолом 20 мг в течение 1 года. Суммарная частота рецидивов осложнений язвенной болезни составила 13,6 и 0% соответственно (95% ДИ: 6,3% – 20,9%; p=0,0019). Таким образом, было выяснено, что сочетание ингибитора протонной помпы и низких доз АСК значительно превосходит клопидогрел в профилактике рецидивов желудочно-кишечных кровотечений, и в настоящее время эта тактика рекомендована для пациентов с высоким риском кровотечений [36].

Что же касается влияния различных лекарственных форм АСК на развитие гастропатии? В настоящее время предприняты попытки создания форм с минимальным риском желудочно-кишечных осложнений. В РФ используются 2 варианта таких лекарственных форм АСК: КР таблетки АСК и комбинированные препараты АСК с антацидами, так называемые «буферизованные формы».

Идея использовать антациды для снижения кислотности желудочного содержимого далеко не новая, она возникла в начале 60-х годов прошлого века для улучшения переносимости АСК в больших дозах (>1,5 г). В таких препаратах содержалось большое количество веществ, снижающих кислотность желудочного содержимого: 150–220 мг гидроокиси алюминия или магния, карбоната кальция или окиси магния [4]. Однако в современных низкодозовых препаратах АСК антациды содержатся в концентрации в 10 раз меньшей (содержание гидроокиси магния 15–30 мг), что приводит к клинически незначимому изменению желудочной кислотности.

При клиническом изучении формы АСК, содержащие антациды, не продемонстрировали никаких преимуществ перед обычными формами АСК. Более того, в ряде исследований показано, что частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении подобных форм повышается, что было продемонстрировано в многоцентровом исследовании случай-контроль [37]. Относительные риски кровотечения для простого АСК, КР формы и забуференной формы АСК в средних суточных дозах ≤325 мг составили 2,6, 2,7 и 3,1 соответственно.

В другом мета-анализе сравнение безопасности разных форм АСК показало, что относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме обычной АСК, КР АСК и АСК с антацидами составил 2,6 (95% ДИ: 2,3–2,9), 2,4 (95% ДИ: 1,9–2,9) и 5,3 (95% ДИ: 3,0–9,2) соответственно [38].

В целом, эксперты единодушно считают, что состав таблетки АСК оказывает лишь незначительное влияние на серьезные желудочно-кишечные осложнения. Состояния, которые не могут предотвратить специальные формы выпуска АСК, чаще всего связаны с системным эффектом АСК, в том числе большие кровотечения [38].

Эти данные подтверждаются многоцентровым проспективным эпидемиологическим исследованием с участием 577 врачей из разных регионов Германии, в котором была изучена безопасность КР формы АСК [39]. В исследовании фиксировались не только «большие» (кровотечения из ЖКТ), но и «малые» (изжога, диспепсия) нежелательные явления, которые определяют переносимость препарата и существенно влияют на качество жизни пациентов. При приеме КР формы АСК было обнаружено достоверное снижение распространенности изжоги, чувства переполнения и наличия болей в желудке. Таким образом, в исследовании была выявлена лучшая переносимость КР формы АСК по сравнению с обычной формой АСК, что может обеспечить более высокую приверженность пациентов к приему препарата.

Резистентность к АСК

Понятие «резистентность к аспирину» до настоящего времени продолжает обсуждаться. Этот термин используется для описания нескольких феноменов, среди которых неспособность АСК предотвращать тромботические осложнения, увеличивать время кровотечения, оказывать ощутимый эффект на лабораторные показатели функции тромбоцитов. Среди потенциальных причин резистентности к аспирину C. Patrono [40] предлагает (в порядке значимости) следующие:

- неспособность больных следовать предписанному лечению;
- конкурентное взаимодействие АСК с другими НПВС;
- наличие нетромбоцитарных источников образования тромбоксана A_2 (моноциты и макрофаги).

Из перечисленных причин 2 потенциально предотвратимы. Простейшие мероприятия в виде контроля за приемом препарата и выяснения подробностей сопутствующей терапии способны существенно уменьшить частоту развития резистентности к аспирину [41]. Несоблюдение предписанной терапии аспирином – обычное явление, и поэтому всегда необходимо проверять приверженность пациента к лечению. В исследованиях, в которых активно контролировался прием АСК, большинство пациентов, которые были устойчивы к аспирину при первоначальном тестировании, стали реагировать на аспирин после повторного тестирования на фоне контролируемого приема [42]. В целом, существует тенденция, указывающая на большее число клинических событий, происходящих в группах резистентных к аспирину пациентов, однако ассоциации с клиническими событиями относительно малы и очень неопределенны [1]. Ряд исследований показал, что у пациентов с резистентностью к аспирину были нормальные реакции на клопидогрел [43], и наоборот, ряд исследований сообщал о сопутствующей резистентности как к аспирину, так и к клопидогрелу [44].

Третья причина связана с существованием особых групп пациентов, которые в силу своего заболевания имеют сниженную чувствительность к АСК. Неэффективность АСК для профилактики острых сердечно-сосудистых событий у таких пациентов часто считается проявлением резистентности к аспирину, хотя это вероятно связано с тем, что АСК избирательно подавляет только один из нескольких путей, ведущих к активации тромбоцитов [45]. Например, он не ингибирует активацию тромбоцитов, вызванную сильными агонистами [46]. Более 20 лет назад Di Minno с соавт. продемонстрировали в небольшой популяции пациентов, что АСК не была достаточно эффективна у больных с диабетической ангиопатией вероятно потому, что эти пациенты имеют высокую скорость ввода новых тромбоцитов в циркуляцию. Похожие данные были опубликованы в отношении пациентов с ИБС, недавно перенесших кардиохирургическое вмешательство или ОКС, а также имеющих СД [47, 48].

В ряде исследований было показано, что однократный прием АСК не может обеспечить максимальное ингибирование тромбоцитов в течение всего 24-часового интервала дозирования у всех пациентов. Неполное ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов было описано в связи с ожирением [49, 50], СД [51–53], эссенциальной тромбоцитемией [54], после ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки и в связи с аортокоронарным шунтированием [55, 56]. Двукратный режим дозирования помогал преодолевать в таких ситуациях «резистентность» к АСК и в настоящее время рассматривается в индивидуальном подходе к антитромбоцитарной терапии у больных с миелопролиферативными новообразованиями [57].

Необходимо отметить, что в последнее время в достаточном количестве исследований показано, что «лабораторная резистентность» к АСК не прогнозирует более низкую выживаемость пациентов [1]. Современные клинические рекомендации не рекомендуют стандартное тестирование функции тромбоцитов для определения чувствительности к АСК пациентов с ССЗ [58], хотя оно может быть рассмотрено в определенных ситуациях, например, «у пациентов с высоким риском плохих клинических исходов» или если существует высокий риск низкой приверженности к приему АСК [59]. В сущности, истинная резистентность к аспирину – это неспособность АСК к ацетилированию остатка Ser259 ЦОГ-1 в тромбоците. Недавно были разработаны моноклональные антитела, вступающие в реакцию с ацетилированной и неацетилированной ЦОГ-1 [60]. При использовании этого метода, который непосредственно измеряет ацетилирование ЦОГ-1 аспирином, не было найдено резистентности к аспирину среди 108 здоровых добровольцев, принимавших 100 мг КР формы аспирина в течение 7 дней. В аналогичном исследовании 144 пациентов с хроническими формами ИБС было показано, что при приеме 100 мг КР формы аспирина агрегация тромбоцитов ингибируется аспирином у всех пациентов. Ни диабет, ни курение, ни воспаление не влияли на эффективность АСК [46]. Исследования этих авторов продемонстрировали, что у пациентов, получающих АСК в КР форме, определяется ацетилирование остатка Ser259 ЦОГ-1 в тромбоцитах более чем в 97,5%. В связи с этим сделан вывод, что влияние аспирина не нужно контролировать у пациентов с ИБС, если не подозревается несоблюдение приема препарата [61, 62]. Общее мнение европейских и американских экспертов, а также экспертов Рабочей группы по резистентности к аспирину международного общества по тромбозу и гемостазу заключается в том, что мониторинг антитромбоцитарного ответа методами оценки функции тромбоцитов должен оставаться ограниченным

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(S5)

клиническими исследованиями и не вводиться в повседневную клиническую практику [1].

Таким образом, различные формы выпуска АСК вряд ли имеют значение для антитромбоцитарной эффективности препарата [40]. Так, в специально спланированном сравнительном исследовании Bode-Böger SM с соавт. было показано, что простые и КР формы 100 мг АСК в равной степени эффективны в ингибировании агрегации тромбоцитов, производства тромбоксана в тромбоцитах и экскреции с мочой TxB2. Авторы считают, что КР форма АСК 100 мг может быть полезной альтернативой 100 мг простого аспирина у больных с желудочно-кишечными побочными эффектами препарата [63].

Очевидно, что окончательной мерой пользы препарата, учитывающей эффективность и безопасность его применения, является статистически значимое снижение смертности и частоты больших сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ или инсульт. При использовании КР форм АСК были получены наиболее впечатляющие результаты за всю историю изучения профилактического действия АСК [41]. Подобный эффект был убедительно продемонстрирован у больных с подозрением на ИМ в исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [64] в сравнении с плацебо. При использовании КР формы АСК в дозе 162 мг в течение 5 недель у 4300 больных удалось предотвратить более 100 смертельных исходов. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и ишемического инсульта. Более того, 5-недельное применение АСК не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений и геморрагического инсульта даже тогда, когда АСК применяли одновременно со стрептокиназой. Разница в смертности в пользу АСК в виде КР формы (в сравнении с плацебо) сохранялась и при 10-летнем наблюдении за больными, участвовавшими в исследовании ISIS-2 [41].

В большом мета-анализе, сравнившем эффективность и безопасность различных доз и форм выпуска АСК, оценивались 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 104 101 пациента, при среднем сроке наблюдения 60 месяцев. При парном анализе прием АСК был связан со значительным снижением смертности и частоты сердечно-сосудистых событий без значительного увеличения риска внутричерепного или желудочно-кишечного кровотечения. При средней суточной дозе 100 мг наблюдалась самая высокая вероятность снижения общей смертности, смертности от рака и заболеваемости раком, в то время как более высокие дозы были несколько более эффективны для снижения частоты сердечно-сосудистых событий. Однако доза 100 мг или менее обладала лучшей переносимостью в сравнении с более высокими дозами. Препараты с КР покрытием оказались наиболее полезными для снижения риска смерти, смерти от рака, заболеваемости раком и желудочно-кишечных кровотечений, тогда как препараты с контролируемым высвобождением оказались лучше для снижения риска больших сердечно-сосудистых событий, а простая форма АСК была лучшей для снижения риска внутричерепного кровотечения. Авторы мета-анализа считают, что средняя суточная доза 100 мг КР формы АСК наиболее пригодна для обеспечения благоприятных профилактических эффектов в отношении общей смертности и смерти от рака [65].

Таким образом, наиболее важными выводами для практикующего врача являются следующие.

1. Низкие дозы АСК в диапазоне 75–100 мг обладают оптимальной эффективностью и безопасностью. Повышение дозы не повышает антитромбоцитарную активность препарата, но способствует повышению риска кровотечений.
2. Все формы выпуска АСК в диапазоне низких доз обладают примерно одинаковой эффективностью и безопасностью в отношении серьезных нежелательных явлений.
3. Кишечнорастворимая форма АСК лучше переносится пациентами, склонными к желудочно-кишечной диспепсии.
4. Клиническая «резистентность» к АСК слабо коррелирует с лабораторными оценками антитромбоцитарной эффективности АСК и часто является следствием низкой приверженности пациентов к приему препарата, а также следствием одновременного приема НПВС и других препаратов, препятствующих реализации антитромбоцитарного эффекта АСК. Кроме того, особые группы пациентов (СД, ожирение, ранний послеоперационный период после кардиохирургических вмешательств) заведомо обладают сниженной чувствительностью к АСК вне зависимости от формы выпуска препарата.
5. Роль приема аспирина с целью первичной профилактики будет уточнена после получения результатов нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ: ARRIVE (Aspirin to reduce risk of initial vascular event), ASPREE (Aspirin in reducing events in the elderly), ASCEND (A study of cardiovascular events in diabetes) и открытого РКИ: ACCEPT-D (Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular event prevention trial in diabetes).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

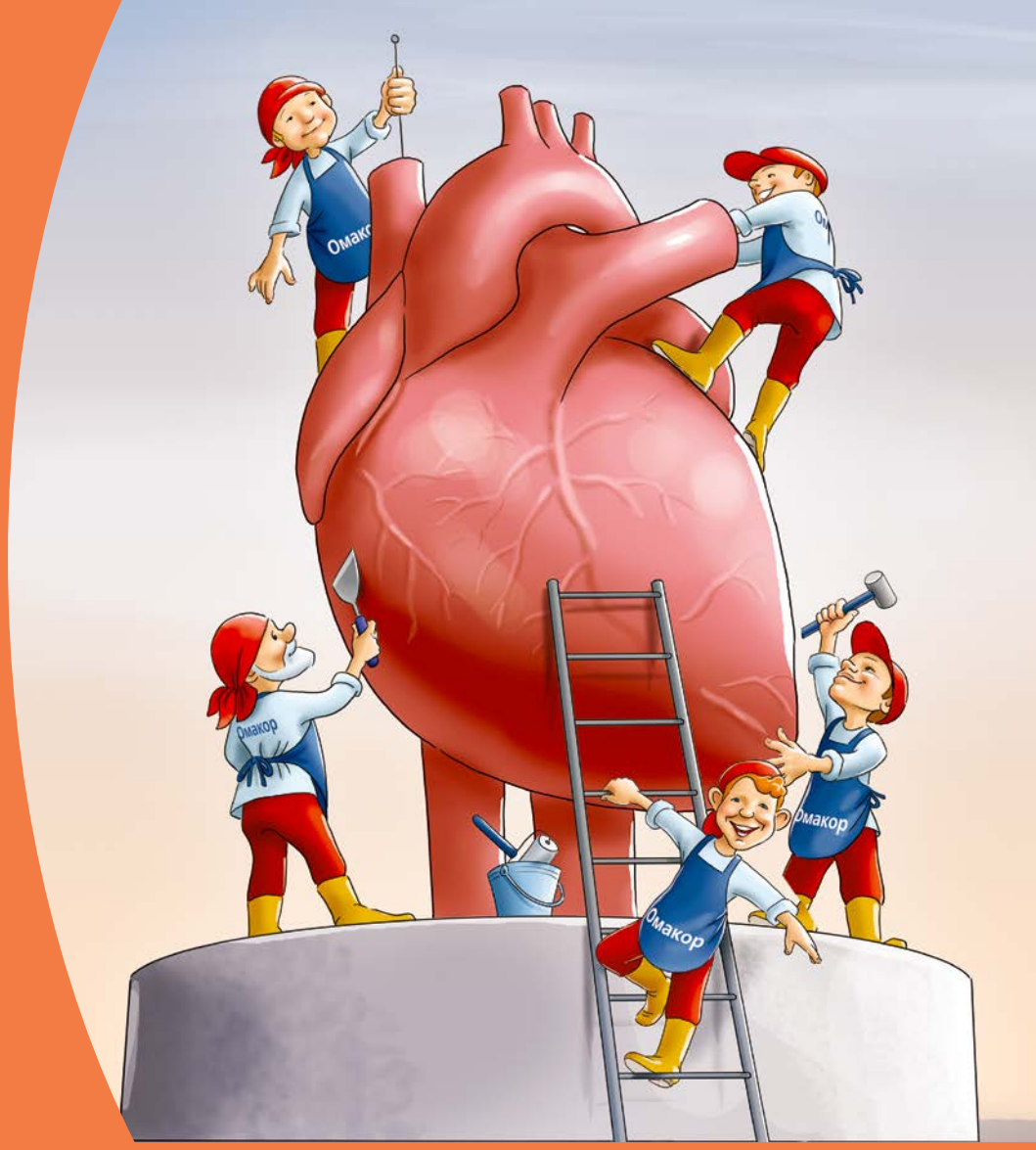
1. Dretzke J, Riley RD, Lordkipanidzé M, Jowett S, O'Donnell J, Ensor J et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of "aspirin resistance" in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2015;19 (37):1–366. DOI:10.3310/hta19370
2. Patrignani P, Tacconelli S, Piazuelo E, Di Francesco L, Dovizio M, Sostres C et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12 (8):1320–30. DOI:10.1111/jth. 12637

3. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141 (2 Suppl): e89S-e119S. DOI:10.1378/chest. 11–2293
4. Рафальский В. В., Крикова А. В., Багликов А. Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 (7):102–7. [Rafalskiy V. V., Krikova A. V., Baglikov A. N. Features of the clinical pharmacology of aspirin as antithrombotic drug. Cardiovascular therapy and prevention. 2009;8 (7):102–7.]
5. 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 (7329):71–86. PMID:11786451
6. Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann KG. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12 (11):1776–87. DOI:10.1111/jth. 12728
7. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. J Natl Cancer Inst. 2002;94 (4):252–66. PMID:11854387
8. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. Handbook of Clinical Neurology [Интернет]. Elsevier; 2014 [цитируется по 18 апрель 2018 г.]. с. 577–84. ISBN: 978-0-7020-4086-3
9. Chan AT, Arber N, Burn J, Chia WK, Elwood P, Hull MA et al. Aspirin in the Chemoprevention of Colorectal Neoplasia: An Overview. Cancer Prevention Research. 2012;5 (2):164–78. DOI:10.1158/1940–6207. CAPR-11–0391
10. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004;25 (2):166–81. PMID:14720534
11. Patrono C, Baigent C. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Heart. Circulation. 2014;129 (8):907–16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 113.004480
12. Bae SK, Seo KA, Jung EJ, Kim H-S, Yeo C-W, Shon J-H et al. Determination of acetylsalicylic acid and its major metabolite, salicylic acid, in human plasma using liquid chromatography – tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study of Astrix® in Korean healthy volunteers. Biomedical Chromatography. 2008;22 (6):590–5. DOI:10.1002/bmc. 973
13. Montgomery PR, Sitar DS. Acetylsalicylic acid metabolites in blood and urine after plain and enteric-coated tablets. Biopharm Drug Dispos. 1986;7 (1):21–5. PMID:3955197
14. Ali M, McDonald JW, Thiessen JJ, Coates PE. Plasma acetylsalicylate and salicylate and platelet cyclooxygenase activity following plain and enteric-coated aspirin. Stroke. 1980;11 (1):9–13. PMID:7355437
15. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-Related Kinetics of Aspirin: Presystemic Acetylation of Platelet Cyclooxygenase. New England Journal of Medicine. 1984;311 (19):1206–11. DOI:10.1056/NEJM1984 11083111902
16. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. Br J Clin Pharmacol. 1980;10 Suppl 2:285S-290S. PMID:7437270
17. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet Drugs. Chest. 2008;133 (6):199S-233S. DOI:10.1378/chest. 08–0672
18. Elwood PC, Morgan G, Galante J, Chia JWK, Dolwani S, Graziano JM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials to Ascertain Fatal Gastrointestinal Bleeding Events Attributable to Preventive Low-Dose Aspirin: No Evidence of Increased Risk. Fukumoto Y, редактор. PLOS ONE. 2016;11 (11):e0166166. DOI:10.1371/journal. pone. 0166166
19. Patrono C. The Multifaceted Clinical Readouts of Platelet Inhibition by Low-Dose Aspirin. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66 (1):74–85. DOI:10.1016/j. jacc. 2015.05.012
20. Rainsford KD, Willis C. Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by antiinflammatory drugs to their effects on prostaglandin production. Dig Dis Sci. 1982;27 (7):624–35. PMID:6953009
21. Tarnawski A, Stachura J, Gergely H, Hollander D. Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat. Eur J Clin Invest. 1990;20 (4):432–40. PMID:2121503
22. Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. Dig Liver Dis. 2001;33 Suppl 2: S29–34. PMID:11827360
23. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. Br J Clin Pharmacol. 1993;35 (3):219–26. PMID:8471398
24. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol. 2005;95 (10):1218–22. DOI:10.1016/j. amjcard. 2005.01.049
25. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ. 1995;310 (6983):827–30. PMID:7711618
26. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Chest. 2012;141 (2):e637S-e668S. DOI:10.1378/chest. 11–2306
27. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. Gastroenterology. 2000;119 (3):706–14. PMID:10982765
28. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. Dig Dis Sci. 1995;40 (6):1345–50. PMID:7781458
29. Abraham NS, Hartman C, Castillo D, Richardson P, Smalley W. Effectiveness of National Provider Prescription of PPI Gastroprotection Among Elderly NSAID Users. The American Journal of Gastroenterology. 2008;103 (2):323–32. DOI:10.1111/j. 1572–0241.2007.01595. x
30. Shibata K, Akagi Y, Nozawa N, Shimomura H, Aoyama T. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on aspirin's antiplatelet effects and suggestion of the most suitable time for administration of both agents without resulting in interaction. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences [Интернет]. 2017 [цитируется по 18 апрель 2018 г.];3 (1). DOI:10.1186/s40780-017-0078-7
31. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. Lancet. 2003;361 (9357):573–4. PMID:12598144
32. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64 (4):465–74. PMID:22563589
33. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. The American Journal of Gastroenterology. 2017;112 (2):212–39. DOI:10.1038/ajg. 2016.563
34. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. New England Journal of Medicine. 2005;352 (3):238–44. DOI:10.1056/NEJMoa042087
35. Lai K, Chu K, Hui W, Wong BC, Hung W, Loo C et al. Esomeprazole With Aspirin Versus Clopidogrel for Prevention of Recurrent Gastrointestinal Ulcer Complications. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006;4 (7):860–5. DOI:10.1016/j. cgh. 2006.04.019
36. Writing Committee Members, Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL et al. 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. Circulation. 2008;118 (18):1894–909. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 108.191087

Abbott

- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%[1*]
- Повышает насосную функцию сердца[2*]
- Способствует восстановлению клеток сердца[3, 4*]

* У пациентов после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА[5]

Омакор

Регистрационный номер: ЛС-000559. **МНН или группировочное название:** омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК = 1,2/1 90%]. **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам. GISSI-Prevenzione – многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование с участием пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (менее 3 месяцев), принимавших препарат Омакор, и не принимавших препарат Омакор. Результаты, полученные после 3,5 лет наблюдений на фоне приема Омакора по 1 г в сутки, показали значительное снижение критериев комбинированной конечной точки, включающих показатель смертности от всех причин, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 15 %, p = 0,0226) у пациентов, принимавших только Омакор по сравнению с контрольной группой. Было показано снижение предварительно заданных критериев вторичной конечной точки, включающих смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 20 %, p = 0,0082) у пациентов, принимающих только Омакор по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-Heart Failure изучалось влияние препарата Омакор на снижение смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), получавших стандартную медикаментозную терапию. Результаты показали снижение критериев обеих конечных точек, включая смерть от всех причин (снижение относительного риска на 9 %, p=0,041) и смерть от всех причин и госпитализацию по причине сердечно-сосудистых патологий (снижение относительного риска на 8 %, p=0,009). Вторичный анализ уровня первичной госпитализации из-за желудочковых аритмий показал снижение относительного риска на 28 % (p=0,013) у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с группой плацебо. По результатам субанализа было показано относительное увеличение фракции выброса левого желудочка на 8,1 %, 11,1 % и 11,5 % через 1, 2 и 3 года соответственно у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с 6,3 %, 8,2 % и 9,9 % у группы плацебо (p=0,005). **Показания к применению.** *Гипертриглицеридемия:* эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к соя. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемии I типа). С осторожностью. Возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, фибратами; геморрагический диатез, тяжелые травмы, хирургические операции (риск увеличения времени кровотечения). Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы.** Внутрь, во время приема пищи во избежание развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы - 4 капсулы. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. *Вторичная профилактика инфаркта миокарда.* Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы – по рекомендации врача. **Побочное действие*:** желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боли в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** Передозировка Симптомы: возможно появление побочных эффектов. Лечение: симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, возрастает риск увеличения времени кровотечения. Совместное применение с варфарином не приводит к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако при комбинированном применении препарата Омакор и варфарина или прекращении курса лечения препаратом Омакор необходим контроль протромбинового времени либо МНО (международного нормализованного отношения). **Особые указания*.** В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высокой дозы - 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающими антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза (ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, нестероидные противовоспалительные препараты), а при необходимости – соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средств, влияющих на систему гемостаза. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высокой дозы – 4 капсулы). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций*.** Омакор может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность. **Условия хранения.** В сухом месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте! **Условия отпуска.** По рецепту. ***Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

СИП от 27.04.17 на основании ИМП от 06.04.2017.

1. Marchioli R et al, Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction, Circulation 2002;105:1897-1903, **2.** Ghio S., Scelli L., Latini R, et al, Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial, European Journal of Heart Failure, 2010; 12: 1345-1353, **3.** Wilson Tang W.H., Samara M.A, Polyunsaturated fatty acids in heart failure. Should we give more and give earlier? J. Am. Coll. Card. 2011; 57:880-883, **4.** Rupp Heinz, Omacor® (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90): From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. Adv Ther. 2009 Jul;26(7):675-90. **5.** Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 06.04.2017.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш., д. 16 а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел.: (495) 258-42-80, www.abbott-russia.ru

RUOMA161554a от 26.05.2017

37. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. The Lancet. 1996;348 (9039):1413–6. DOI:10.1016/S0140–6736 (96) 01254–8
38. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol. 2001;52 (5):563–71. PMID:11736865
39. Kübler W, Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. Zeitschrift für Kardiologie. 2005;94 (S3):iii66–73. DOI:10.1007/s00392-005-1309-8
40. Patrono C, Rocca B. Aspirin: Promise and Resistance in the New Millennium. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28 (3):s25–32. DOI:10.1161/ATVBAHA. 107.160481
41. Аверков О. В. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины? Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика. 2010;9 (2):61–8. [Averkov O. V. Acetylsalicylic acid as an anti-platelet agent: what forms should be used, according to evidence-based medicine? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9 (2):61–8.]
42. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? American Heart Journal. 2004;147 (2):293–300. DOI:10.1016/j. ahj. 2003.07.011
43. Lordkipanidzé M, Diodati JG, Schampaert E, Palisaitis DA, Pharand C. Prevalence of Unresponsiveness to Aspirin and/or Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Heart Disease. The American Journal of Cardiology. 2009;104 (9):1189–93. DOI:10.1016/j. amjcard. 2009.06.025
44. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange P-E, Camoin L, Bali L et al. Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non response. Thrombosis Research. 2009;123 (4):597–603. DOI:10.1016/j. thromres. 2008.04.003
45. Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity. Vascular Pharmacology. 2015;67–69:6–9. DOI:10.1016/j. vph. 2015.03.018
46. Homoródi N, Kovács EG, Leé S, Katona É, Shemirani AH, Haramura G, et al. The lack of aspirin resistance in patients with coronary artery disease. Journal of Translational Medicine [Интернет]. 2016 [цитируется по 19 апрель 2018 г.];14 (1). DOI:10.1186/s12967-016-0827-7
47. Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. Blood. 1983;61 (6):1081–5. PMID:6404326
48. Dillinger J-G, Drouet L, Henry P. Letter by Dillinger et al Regarding Article, "Drug Resistance and Pseudoresistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin". Circulation. 2013;128 (12):e189 – e189. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA. 112.001179
49. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, Conroy RM, Crean P, Cox D, et al. Platelet Response to Low-Dose Enteric-Coated Aspirin in Patients With Stable Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2005;46 (7):1258–63. DOI:10.1016/j. jacc. 2005.06.058
50. Smith JP, Haddad EV, Taylor MB, Oram D, Blakemore D, Chen Q, et al. Suboptimal Inhibition of Platelet Cyclooxygenase-1 by Aspirin in Metabolic Syndrome. Hypertension. 2012;59 (3):719–25. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA. 111.181404
51. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes: Diabetes and variability in aspirin response. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10 (7):1220–30. DOI:10.1111/j. 1538–7836.2012.04723. x
52. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA et al. The Effect of Aspirin Dosing on Platelet Function in Diabetic and Nondiabetic Patients: An Analysis From the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. Diabetes. 2007;56 (12):3014–9. DOI:10.2337/db07–0707
53. Evangelista V, De Berardis G, Totani L, Avanzini F, Giorda CB, Brero L, et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5 (11):2197–203. DOI:10.1111/j. 1538–7836.2007.02728. x
54. Dragani A, Pascale S, Recchiuti A, Mattoscio D, Lattanzio S, Petrucci G et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and –2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. Blood. 2010;115 (5):1054–61. DOI:10.1182/blood-2009-08-236679
55. Fiolaki A, Katsanos AH, Kyritsis AP, Papadaki S, Kosmidou M, Moschonas IC et al. High on treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. Journal of the Neurological Sciences. 2017;376:112–6. DOI:10.1016/j. jns. 2017.03.010
56. Rao Z, Zheng H, Wang F, Wang A, Liu L, Dong K et al. The association between high on-treatment platelet reactivity and early recurrence of ischemic events after minor stroke or TIA. Neurological Research. 2017;39 (8):719–26. DOI:10.1080/01616412.2017.1312793
57. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management: Polycythemia vera and essential thrombocythemia. American Journal of Hematology. 2015;90 (2):162–73. DOI:10.1002/ajh. 23895
58. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010;31 (20):2501–55. DOI:10.1093/eurheartj/ehq277
59. Writing Committee Members, Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011;124 (23):e574–651. DOI:10.1161/CIR. 0b013e31823ba622
60. Kovács EG, Katona É, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, et al. New direct and indirect methods for the detection of cyclooxygenase 1 acetylation by aspirin; the lack of aspirin resistance among healthy individuals. Thrombosis Research. 2013;131 (4):320–4. DOI:10.1016/j. thromres. 2013.01.033
61. Schwartz KA, Schwartz DE, Barber K, Reeves M, De Franco AC. Noncompliance is the predominant cause of aspirin resistance in chronic coronary arterial disease patients. Journal of Translational Medicine. 2008;6 (1):46. DOI:10.1186/1479-5876-6-46
62. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. The American Journal of Cardiology. 2005;95 (8):973–5. DOI:10.1016/j. amjcard. 2004.12.038
63. Bode-Böger SM, Böger RH, Schubert M, Frölich JC. Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54 (9–10):707–14. PMID:9923572
64. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988;2 (8607):349–60. PMID:2899772
65. Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, Frati G, Giordano A, Biondi-Zoccai G. Which Aspirin Dose and Preparation Is Best for the Long-Term Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer? Evidence From a Systematic Review and Network Meta-Analysis. Progress in Cardiovascular Diseases. 2016;58 (5):495–504. DOI:10.1016/j. pcad. 2016.02.001

Материал поступил в редакцию 07/02/2018