



МИФЫ ОБ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ

Авторы:



Ольга Александровна Полякова,
к.м.н., ассистент кафедры терапии
и полиморбидной патологии имени
академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, Москва, Россия



Ольга Дмитриевна Остроумова,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии
и полиморбидной патологии имени
академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, Москва, Россия

О ПРОБЛЕМАХ С НЕДОСТАТОЧНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ВЫБОРОМ ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗ И ФОРМ ПРЕПАРАТА

Несмотря на то что за последние три десятилетия показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире снизились, эта тенденция в настоящее время начала замедляться. Согласно отчету Всемирной федерации кардиологов за 2023 год, более полумиллиарда человек во всем мире по-прежнему страдают от ССЗ, на долю которых в 2021 году пришлось 20,5 миллиона смертей, что составляет почти треть всех случаев летального исхода в мире [1].

Основой профилактики осложнений атеросклеротических сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний остается антитромбоцитарная терапия, поскольку нежелательная внутрисосудистая активация тромбоцитов в месте повреждения эндотелия играет ключевую роль в процессах, приводящих в конечном итоге к атеротромбозу с последующим повреждением органов-мишеней [2].

Краеугольным камнем антитромбоцитарной терапии для профилактики осложнений атеротромбоза является ацетилсалициловая кислота (АСК) [3], позиция которой прочно закреплена в современных клинических рекомендациях (см. рис.).

Однако проблемы, связанные с недостаточным назначением АСК в клинической практике, выбором оптимальных доз и форм препарата, остаются актуальными. Кроме того, от 10 до 50% пациентов с ССЗ, имеющих практически абсолютные показания к использованию антиагрегантов, в силу различных причин принимают АСК нерегулярно либо вовсе не следуют рекомендациям врача [13]. Так, по данным крупного перекрестного анализа репрезентативных национальных опросов здравоохранения (124 505 пациентов в возрасте 40–69 лет), проведенных в период с 2013 по 2020 год в 51 стране с низким, средним и высоким уровнем дохода, использование АСК для вторичной профилактики среди лиц с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе составило всего 40,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 37,6–43,0%) [14]. Вероятно, в основе сложившейся ситуации со стороны пациента лежат известные предикторы низкой приверженности к терапии, такие как пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, низкий уровень образования, наличие тревожно-депрессивного расстройства и прочее, а со стороны врача – отсутствие проведения разъяснительной бесе-

Рис. АСК – основа антиагрегантной терапии во вторичной профилактике ССЗ (адаптировано из [4–12])

	РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО	ESC European Society of Cardiology	Рекомендуемые дозы АСК
Стабильная ИБС	IA	IIbC	75–100 мг
ИМ в анамнезе	IA	IA	75–100 мг
ОКС без ST	IA	IA	75–100 мг
ОИМ с ST	IA	IA	75–100 мг
ЧКВ плановое	IA	IA	75–100 мг
Ишемический инсульт / ТИА	IA	IA	75–**300** мг
Симптомное ЗПА	IA	IA	75–100 мг

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

ды с пациентом относительно пользы и рисков, связанных с приемом АСК, и наличие некоторых мифов об АСК, которые не имеют под собой научного обоснования.

В связи с этим в настоящей статье будут рассмотрены некоторые мифы об АСК, разъяснение которых может быть полезным практикующему врачу не только с точки зрения выбора терапевтической стратегии назначения АСК, но и для мотивации пациента к соблюдению предписанных рекомендаций.

МИФ 1. ПАЦИЕНТ РЕГУЛЯРНО ПРИНИМАЕТ АСК ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ВРАЧОМ

Как было отмечено выше, действительно, несмотря на важные достижения в выяснении патофизиологии многих хронических состояний и разработке новых терапевтических средств, повседневная клиническая практика по-прежнему чревата неадекватным или ненадлежащим использованием методов лечения с доказанной пользой.

Недавно проведенные масштабные исследования по приверженности к АСК при вторичной профилактике в Германии и Великобритании показали, что доля людей, регулярно принимающая препараты, драматически снижается со временем: через 2 года после старта терапии постоянно принимали препараты 58,3–67,5% пациентов, через 5 лет – 47–58%, а через 10 лет – 35,2–46,8% [15]. При этом также наблюдалась тенденция к увеличению количества последовательных перерывов в лечении и их продолжительности с течением времени [15].

По данным шведского общенационального популяционного когортного исследования, направленного на изучение влияния долгосрочного прекращения приема АСК и перерыва в лечении на риск развития будущих сердечно-сосудистых событий, установлено, что в течение в среднем 3 лет наблюдения при отмене АСК наблюдалось повышение риска развития сердечно-сосудистых событий на 46%, причем риск увеличился вскоре после прекращения приема АСК и не уменьшался со временем [16].

Таким образом, несоблюдение режима приема АСК или его отмена имеет угрожающие прогностические последствия, поэтому следует прилагать усилия, направленные на разъяснение пациенту важности терапии АСК и непрерывного ее приема, поскольку это может улучшить долгосрочную приверженность и позволит снизить бремя ССЗ.

МИФ 2. ЧЕМ БОЛЬШЕ ДОЗА, ТЕМ ВЫШЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ, ПОЭТОМУ 100 МГ АСК ЛУЧШЕ СНИЖАЮТ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, ЧЕМ 75 МГ

Эффективность АСК в большей степени зависит не от назначенной дозы, а от количества АСК, поступившей в кровоток (то есть от биодоступности), и, следовательно, от формы препарата. В настоящее время выделяют желудочнора-

Таблица 1. Фармакологические особенности разных форм АСК (адаптировано из [17–19])

Показатель \ Форма АСК	Буферная	Простая	Кишечнорастворимая
Особенности формы	АСК + буфер (гидроксид магния)	Без оболочки	Покрыта оболочкой, растворяющейся в кишечнике
Место всасывания	Желудок	Желудок	Тонкий кишечник
Время максимальной концентрации АСК в плазме	0,4 часа	0,5 часа	4 часа
Время максимального ингибирования продукции тромбоксана В2	1 час	1–1,5 часа	6–8 часов
Биодоступность	70%	70%	50%

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота.

створимую форму АСК, представленную в виде простой формы либо в виде буферной формы с антацидом в составе, и кишечнорастворимую форму (с кишечнорастворимой оболочкой). Фармакологические особенности разных форм АСК представлены в табл. 1.

Желудочнорастворимая форма АСК имеет отличные от кишечнорастворимой формы фармакокинетические параметры. Например, установлено, что концентрация АСК в плазме крови при применении желудочнорастворимой формы в дозе 325 мг достигает C_{max} уже через 45,5 минут, в то время как при использовании кишечнорастворимой формы в дозе 500 мг лишь через 240 минут; при этом биодоступность желудочнорастворимой формы АСК оказалась практически в 2 раза выше по сравнению с кишечнорастворимой формой АСК: площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) составила 6,46 мкг/мл х час против 3,62 мкг/мл х час соответственно [20]. В других подобных исследованиях получены схожие результаты [19, 21].

Данные фармакологические различия происходят вследствие того, что АСК – это слабая кислота, поэтому в желудке из-за низкого pH она находится в неизмененной неионизированной форме (липофильной), благодаря чему путем пассивной диффузии легко всасывается через клеточную мембрану, состоящую из билипидного слоя [22]. В кишечнике (в щелочной среде), напротив, АСК ионизируется, то есть распадается на ионы (кислотный остаток и катион водорода) и приобретает свойства гидрофильной формы, не способной проникать через липидную мембрану, и за счет этого ее всасывание снижается [22].

Кроме того, следует отметить, в связи с фармакокинетическими особенностями различных форм АСК часть пациентов может не ответить на проводимую терапию, что сопряжено с рисками развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании, включавшем пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией, имеющих показания к приему АСК, оценивалось влияние буферной формы АСК с антацидом в дозе 75 мг по сравнению с кишечнорастворимой формой АСК в дозе 100 мг на функциональную активность тромбоцитов (оценка степени агрегации тромбоцитов проводилась с помощью теста VerifyNow, где значение параметра реактивности на АСК (ARUs) менее 550 расценивалось как показатель чувствительности пациентов к терапии) [23]. В результате в группе буферной желудочнорастворимой формы АСК в дозе 75 мг наблюдалось в 1,8 раза меньше случаев неэффективности терапии по сравнению с кишечнорастворимым препаратом АСК в дозе 100 мг (количество пациентов, чувствительных к терапии, – 85% против 75% ($p<0,05$), количество пациентов, резистентных к АСК, – 15% против 23% ($p<0,05$) соответственно) [23]. В другом сравнительном рандомизированном слепом перекрестном исследовании установлено, что более чем у 50% пациентов с сахарным диабетом наблюдалась неэффективность кишечнорастворимых форм АСК (52,8% против 15,8% в группе желудочнорастворимой формы, $p<0,0001$). Неэффективность терапии АСК определялась уровнем резидуального сывороточного тромбоксана В2, ассоциированного с повышенным риском тромбоза (ингибирование синтеза сывороточного тромбоксана В2 <99,0% или уровень тромбоксана В2 >3,1 нг/мл), сохраняющимся в течение 72 часов после трех суточ-

ных доз АСК [24]. Схожие результаты получены в целом ряде отечественных и зарубежных исследований [25–28].

Таким образом, буферные/простые формы АСК имеют преимущество перед кишечнорастворимыми формами с точки зрения лабораторной эффективности. Причем разная эффективность форм АСК отмечена не только при назначении первых доз АСК, но и через 2 недели от начала терапии [27]. Накопленные данные опубликованы в обзоре P. F. Haastrup et al. [28] и нашли свое отражение в рекомендациях научных сообществ и мнениях экспертов. Кроме того, следует отметить, что в российских клинических рекомендациях «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» (2021 год) [7] также подчеркиваются преимущества желудочнорастворимой формы АСК, в особенности у лиц с ожирением, у которых «вероятность неэффективности приема низких доз ацетилсалициловой кислоты в виде покрытых оболочкой таблеток достигает 40%». Этого же взгляда придерживаются и эксперты Европейского общества кардиологов, которые предлагают назначать АСК без оболочки по крайней мере пациентам с избыточной массой тела [29].

МИФ 3. ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНЫМ ВЕСОМ ТРЕБУЕТСЯ 75 МГ АСК, А ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА – 100 МГ

Как было показано выше, желудочнорастворимые формы АСК (без оболочки) обладают большей биодоступностью, поэтому важным аспектом эффективности терапии АСК является не принятая доза, а количество препарата, поступившее из таблетки в кровь.

Использование у пациентов с повышенным индексом массы тела желудочнорастворимых форм АСК поддерживается рабочей группой по тромбозам Европейского общества кардиологов: «При отсутствии убедительных доказательств преимущества кишечнорастворимых форм по сравнению с простой формой АСК с точки зрения безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта следует отдавать предпочтение простым формам АСК при назначении монотерапии пациентам с ИМТ >35 кг/м^2 или весом >120 кг» [29]. Также эксперты рекомендуют удвоить суточную дозу АСК или сократить интервал между приемами (дважды в день) при ИМТ ⩾40 кг/м^2 [29], то есть использовать 150 мг АСК в сутки.

МИФ 4. ДЛЯ ХУДЫХ ПАЦИЕНТОВ ДОСТАТОЧНО 50 МГ АСК

Согласно российским клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020 год) [4], «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» (2020 год) [5] и «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2020 год) [6], диапазон рекомендуемых доз АСК начинается с 75 мг и варьирует от 75 до 100 мг в сутки, то есть 75 мг АСК – минимальная доза, применяемая для профилактики ССЗ. В качестве одного из возможных вариантов применения АСК в дозе 50 мг в сутки рассматривается комбинация АСК 50 мг с особой формой дипиридамола замедленного высвобождения в дозе 400 мг в сутки у пациентов после ишемического инсульта [7].

МИФ 5. АСК В КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ОБОЛОЧКЕ БОЛЕЕ БЕЗОПАСНА, ТАК КАК СНИЖАЕТСЯ ЛОКАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА СТЕНКИ ЖКТ

В недавно опубликованном (2021 год) систематическом обзоре 6 рандомизированных клинических исследований (n=15 621) было показано, что применение кишечнорастворимой формы АСК является неэффективным средством защиты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и тесно связано с повреждением тонкой кишки [30]. При этом в одной из включенных работ частота повреждения тонкой кишки даже при краткосрочном применении низкой дозы кишечнорастворимой формы АСК составила 60% (при сравнении с плацебо 95% ДИ 36–80%; p=0,0001) [30, 31].

МИФ 6. СКЛОННОСТЬ К КРОВОТЕЧЕНИЯМ НА ФОНЕ ПРИЕМА АСК ЧАЩЕ ВСЕГО ПРОЯВЛЯЕТСЯ В ПЕРВЫЕ МЕСЯЦЫ. ЕСЛИ ПАЦИЕНТ ПРИНИМАЕТ 100 МГ АСК УЖЕ ГОД ИЛИ ДОЛЬШЕ, ТО НЕТ СМЫСЛА МЕНЯТЬ НА 75 МГ

По результатам крупных проспективных когортных исследований Health Professionals Follow-up Study (HPFS; n=32 989) [32] и Nurses' Health Study (NHS; n=87 680) [33] установлено, что риск кровотечений из ЖКТ больше связан с дозой АСК, чем с длительностью приема, поэтому риск развития данных осложнений должен быть минимизирован за счет использования минимальной эффективной дозы как при кра-

ткосрочном, так и при длительном приеме. Замена препарата на более безопасный имеет смысл в любой период терапии (минимальная доза АСК – 75 мг).

МИФ 7. КЛОПИДОГРЕЛ – АНТИАГРЕГАНТ ВЫБОРА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В соответствии с российскими и европейскими клиническими рекомендациями АСК остается основным антиагрегантным препаратом для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), клопидогрел – только при непереносимости, которая включает в себя аллергические реакции на АСК и встречается примерно в 2–3% случаев [4, 9, 12, 34].

МИФ 8. СОЧЕТАНИЕ РИВАРОКСАБАНА В НИЗКОЙ ДОЗЕ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВОЗМОЖНО ТОЛЬКО С АСК В ДОЗЕ 100 МГ

Согласно российским клиническим рекомендациям «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020 год) [4], при таком выборе двойной антитромботической терапии диапазон используемых доз АСК составляет от 75 до 100 мг. При этом экспертное мнение рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов [35] указывает на то, что при комбинированной антитромботической терапии рационально использовать минимально возможную дозу АСК.

МИФ 9. АНТАЦИД В СОСТАВЕ БУФЕРНЫХ ФОРМ АСК УМЕНЬШАЕТ ВСАСЫВАНИЕ ОСНОВНОГО ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА

Количество гидроксида магния в таблетке Кардиомагнил® 75 мг составляет 15,2 мг[1]. Содержание антацида в составе препарата позволяет быстро раствориться таблетке в кислом содержимом желудка, ускоряя абсорбцию и уменьшая время контакта препарата со слизистой оболочкой желудка [36]. Таким образом, благодаря наличию магния в препарате Кардиомагнил® сохраняется эффективность желудочнорастворимой формы, а также обеспечивается высокий профиль безопасности в отношении слизистой оболочки желудка.

МИФ 10. ДЖЕНЕРИКИ ТАК ЖЕ ЭФФЕКТИВНЫ, КАК И ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ АСК

В исследовании СФАЙРОС (Про**С**пективное инициативное одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной э**Ф**фективности р**А**зличных форм ацетилсалициловой **Й** кислоты в ка**Р**диопротективной д**О**зе с различным **С**оставом вспомогательных веществ) [37] 75 пациентов с ССЗ, имеющих показания к монотерапии АСК, разделили на 3 группы для получения одного из трех препаратов АСК в дозе 75 мг с гидроксидом магния в качестве буфера: 1-я группа – Кардиомагнил (препарат сравнения), 2-я и 3-я группы – дженерики препарата сравнения. В результате установлено, что, несмотря на одинаковую действующую субстанцию, кинетика растворения, фармакодинамические и фармакокинетические показатели изучаемых препаратов статистически значимо различались в пользу препарата сравнения:

- уже через 5 минут Кардиомагнил продемонстрировал достоверно лучшую степень растворимости по сравнению с исследуемыми аналогами, и к 30-й минуте преимущество сохранялось: усредненный профиль высвобождения АСК из препарата Кардиомагнил составил 95,7%, что превышало показатели дженериков на 11,4 (p=0,001) и 20,0% (p<0,0001) соответственно;
- при оценке динамики индуцированной агрегации тромбоцитов через трое суток было установлено, что Кардиомагнил проявлял стабильно большую дезагрегационную активность (–92,4%, p=0,09) по сравнению с аналогами (–83,7%, p=0,0001; –67,8%, p=0,04);
- наиболее выраженное снижение уровня тромбоксана В2 на третьи сутки также наблюдалось в группе пациентов, принимающих Кардиомагнил.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение Кардиомагнила позволяет получить предсказуемый антиагрегантный эффект в отличие от дженериков, что потенциально может отразиться на терапевтической эффективности.

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. Регистрационный номер: ПN013875/01 от 11.07.2022. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e581421-af6b-4115-8127-e77446c9035e

МИФЫ ОБ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ

1. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. 2023. [Electronic resource]. Available at: https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf. Accessed: 16 September 2023.
2. Gremmel T, Michelson AD, Frelinger AL III, et al. Novel aspects of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2(3):439–449. doi:10.1002/rth2.12115.
3. Patrono C. Fifty years with aspirin and platelets. Br J Pharmacol. 2023;180(1):25–43. doi:10.1111/bph.15966.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца». Год утверждения: 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/155_1. Дата доступа: 04 октября 2023 г.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». Год утверждения: 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4. Дата доступа: 04 октября 2023 г.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы». Год утверждения: 2020 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3. Дата доступа: 04 октября 2023 г.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации

«Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». Год утверждения: 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2. Дата доступа: 04 октября 2023 г.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019 г.). Режим доступа: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf. Дата доступа: 04 октября 2023 г.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407–477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
10. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763–816. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
11. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023; ehad191. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
12. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
13. Орлова А. Я. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):536–544. doi: 10.18705/1607–419X-2015–21–5–536–544.
14. Yoo SGK, Chung GS, Bahendeka SK, et al. Aspirin for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in 51 Low-, Middle-, and High-Income Countries. JAMA. 2023;330(8):715–724. doi:10.1001/jama.2023.12905.
15. Vora P, Soriano-Gabarró M, Russell B, et al. Long-Term Adherence and Persistence to Low-Dose Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Population-Based Cohort Study. Int J Clin Pract. 2022;2022:7786174. doi:10.1155/2022/7786174.
16. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. Circulation. 2017;136(13):1183–1192. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321.
17. Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(4):137. doi:10.3390/jcdd10040137.
18. Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Русанова А. В. и др. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(5):379–388. doi: 10.18087/RHJ.2016.5.2261.
19. Angiolillo DJ, Prats J, Deliargyris EN, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. Clin Pharmacokinet. 2022;61(4):465–479. doi: 10.1007/s40262–021–01090–2.
20. Sagar KA, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. J Pharm Biomed Anal. 1999;21(2):383–392. doi: 10.1016/s0731–7085(99)00177–6.
21. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017 Feb 14;69(6):603–612. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.050.
22. Waller DG, Sampson AP. Medical pharmacology & therapeutics. Fifth Edition 2018. Elsevier Limited. P. 744. ISBN9780702071935.
23. Ломакин Н. В., Русанова А. В., Бурячковская Л. И. и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2014;78(4):206–215.
24. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):603–612. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
25. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. Клиническая фармакология и терапия. 2004;13(3):1–4.
26. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended

consequence of enteric coating aspirin. Circulation. 2013;127(3):377–385. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
27. Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke. 2006;37(8):2153–2158. doi: 10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
28. Haastrup 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):212–215. doi:10.1111/bcpt.12362.
29. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. Eur Heart J. 2018;39(19):1672–1686f. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.
30. Kedir HM, Sisay EA, Abiye AA. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. Int J Gen Med. 2021;14:4757–4763. doi:10.2147/IJGM.S326929.
31. Shiotani A, Haruma K, Nishi R, et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage. Scand J Gastroenterol. 2010;45(3):292–298. doi: 10.3109/00365520903453182.
32. Huang ES, Strate LL, Ho WW, et al. A prospective study of aspirin use and the risk of gastrointestinal bleeding in men. PLoS One. 2010;5(12):e15721. doi: 10.1371/journal.pone.0015721.
33. Huang ES, Strate LL, Ho WW, et al. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. Am J Med. 2011;124(5):426–433. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.12.022
34. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):5–232. doi: 10.15829/1728–8800–2022–3235.
35. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011;32(15):1854–1864. doi: 10.1093/eurheartj/ehr204.
36. Сидоров А.В. Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):127–142. doi: 10.15829/1560–4071–2021–4734.
37. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Золин Д.А. и др. Проспективное инициативное одноцентровое открытое пострегистрационное сравнительное исследование лабораторной эффективности различных форм ацетилсалициловой кислоты в кардиопротективной дозе с различным составом вспомогательных веществ: результаты исследования СФАЙРОС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):348–355. doi: 10.20996/1819–6446–2020–06–06.