https://doi.org/10.17116/profmed201821051124

Аспирин: легенда продолжается

М.М. ТАНАШЯН, А.А. РАСКУРАЖЕВ*, П.И. КУЗНЕЦОВА

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

В настоящей статье описана история открытия и использования одного из самых известных лекарственных средств — ацетилсалициловой кислоты (аспирин). Прослежены развитие и расширение спектра применения аспирина, его роль в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделено вопросам назначения ацетилсалициловой кислоты пациентам с цереброваскулярными заболеваниями.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, цереброваскулярная патология, профилактика.

Aspirin: the legend continues

M.M. TANASHYAN, A.A. RASKURAZHEV*, P.I. KUZNETSOVA

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

This paper deals with the history of the discovery and use of acetylsalicylic acid (ASA) (aspirin), one of the most well-known drugs. It traces the development and use range expansion of aspirin, its role in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. Particular emphasis is placed on the use of ASA in patients with cerebrovascular disorders.

Keywords: acetylsalicylic acid, aspirin, cerebrovascular diseases, prevention.

За все время существования медицины в арсенале врачей сменились тысячи лекарственных средств. Препараты появлялись, объявлялись чудодейственными, уходили в небытие, получали второе рождение в новом качестве. Английский священник и наполеоновские войны, концлагеря фашистской Германии и крах Российской империи — объединены небольшой молекулой, обросшей мифами и легендами, как, наверное, ни одна другая в медицине, — ацетилсалициловой кислотой (АСК). На пальцах одной руки можно пересчитать фармацевтические препараты, которые по масштабу связанных с ними исторических и политических событий превосходили бы АСК.

История применения АСК насчитывает многие сотни и даже тысячи лет и имеет тесную связь со всей культурой человеческой цивилизации. В древнеегипетских папирусах, датируемых XVI в. (1550—1534 гг.) до н.э., среди описания более чем 700 лекарственных и растительных препаратов как важнейшее упоминается растение salix, известное сегодня как ива. В папирусе Эберса (открыт в 1873 г.), который является одним из древнейших медицинских текстов и состоит из 110 страниц общей длиной 20 м, указано на использование отвара коры ивового дерева в качестве болеутоляющего средства [1]. Целебные свойства салицилатов известны со времен Гиппократа. В его всеобъемлющем трактате описано назначение пациентам экстракта коры ивы в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства (в частности при родах). Начало нашего тысячелетия ознаменовано в дошедших до нас трудах Авла Корнелия Цельса использованием отвара листьев ивового дерева при различных воспалениях, а также при гинекологических заболеваниях. Работы Галена, использовавшего листья ивы для лечения кровоточащих ран и язв, свидетельствуют о востребованности салициловой кислоты. Кроме того, в античном мире это средство широко использовали в качестве общетонизирующего при различных заболеваниях.

Сотни лет спустя, в начале XVIII в. священник Эдвард Стоун приготовил настой на основе измельченной коры ивового дерева — для «облегчения лихорадки» (англ. — cure of agues), и в 1758 г. в Англии были опубликованы результаты первого клинического исследования по применению коры ивы в качестве эффективного средства для лечения больных малярией [2]. Именно Стоун описал в 1763 г. активное вещество этого лекарства — салициловую кислоту [3].

Начало XIX в. было отмечено значительным прогрессом в области науки и развития технологий. Этому в значительной степени способствовали войны и относительная континентальная блокада Европы, которая лишилась такого важного лекарственного сырья, как кора хинного дерева, что подтолкнуло химиков той эпохи на более тщательное изучение экстракта коры ивы. В 1828 г. профессор фармакологии Мюнхенского университета Иоганн Йозеф Бюхнер рафинировал продукты коры ивы *Salix alba* и идентифицировал активное вещество, названное им «салицин». В 1829 г. А. Леру впервые выделил салицин в кристаллической форме [4]. В 1838 г. итальянским химиком Р. Пириа из салицина была синтезирована салициловая кислота.

В 1852 г. Ч. Герхардт определил молекулярную структуру салициловой кислоты, заменил гидроксильную группу на ацетильную и впервые синтезировал ацетилсалициловую кислоту. К сожалению, получившееся соединение

© Коллектив авторов, 2018

было нестойким и не привлекло дальнейшего внимания фармакологов. Более удачливым оказался Г. Кольбе в 1859 г., благодаря которому стало возможным промышленное производство салициловой кислоты **(рис. 1)**.

В XIX в. препараты салициловой кислоты успешно применялись для лечения распространенных в то время ревматизма и ревматической лихорадки, однако выраженные побочные эффекты (в особенности со стороны желудочно-кишечного тракта) существенно ограничивали его использование у пациентов [5]. С этим фактом связана еще одна «легенда» об АСК: во многих источниках (к слову, неподтвержденных) в контексте синтеза АСК Ф. Хоффманном упоминается его отец, страдавший от ревматической лихорадки, который принимал салициловую кислоту и страдал от упомянутых побочных эффектов. Согласно одной из долго существовавших версий начала истории аспирина в 1897 г., 29-летний молодой химик Хоффман из «Friderich Bayer & Co» разработал устойчивую и более удобную форму АСК, стараясь при этом минимизировать побочные действия лекарства. Однако фармакологические свойства препарата вначале не были по достоинству оценены главой фармкомпании Хайнрихом Дрезером.

«Продукт не имеет ценности» — именно эти слова были написаны от руки Хайнрихом Дрезером на отчете об исследовании АСК, подготовленном руководителем фармацевтической лаборатории А. Айхенгрюном. Дрезер посчитал, что препарат обладает кардиотоксичностью и потому не может быть рекомендован к дальнейшему изучению. Нужно отметить, что интересы Дрезера в этот период полностью были посвящены новому средству от кашля, синтезированному также фирмой «Байер», — героину, который до выявления отдаленных последствий расценивали как панацею от многих заболеваний [6].

Проф. Айхенгрюн, являясь истинным исследователем, организовал кампанию по клиническому исследованию препарата — причем партии препарата рассылались врачам в строжайшей секретности. Помимо этого, чтобы показать отсутствие негативного эффекта на сердце, он сам испытал на себе большие дозы препарата. Именно под его руководством, не зная совершенно о предполагаемой цели, Хоффманом была синтезирована АСК. Лишь под давлением Айхенгрюна, а также с учетом невероятного клинического успеха, Хайнрих Дрезер был вынужден повторно написать положительный отчет об эффективности препарата [7].

АСК как новый препарат был выпущен компанией «Байер» под торговой маркой «Аспирин» в 1899 г., причем первая «а» в названии препарата обозначала «ацетил», а «спирин» — латинское название растения *Spiraea ulmaria* (Таволга вязолистная), источник салициловой кислоты (при этом надо отметить, что содержание салицина в таволге выше, чем в коре ивы). Первоначально препарат распространялся в форме порошка, а с 1904 г. — в таблетированном виде.

АСК в начале XX в. стал важной составляющей не только медицинского значения, но и политического. Учитывая большой финансовый урон, понесенный странами — союзницами в Первой мировой войне, — при подписании Версальского мирного договора в 1919 г. торговая марка Aspirin была передана США в счет репараций после Первой мировой войны. Лишь в 1994 г. компания «Байер» выкупила права на аспирин в США, Канаде и Пуэрто-Рико у компании «Smith Kline Beecham» за 1 млрд долл.

Говоря о легендах, сопровождающих аспирин, необходимо отметить, что до 1934 г. ни в одном источнике не упоминается о Ф. Хоффмане как о первооткрывателе аспи-

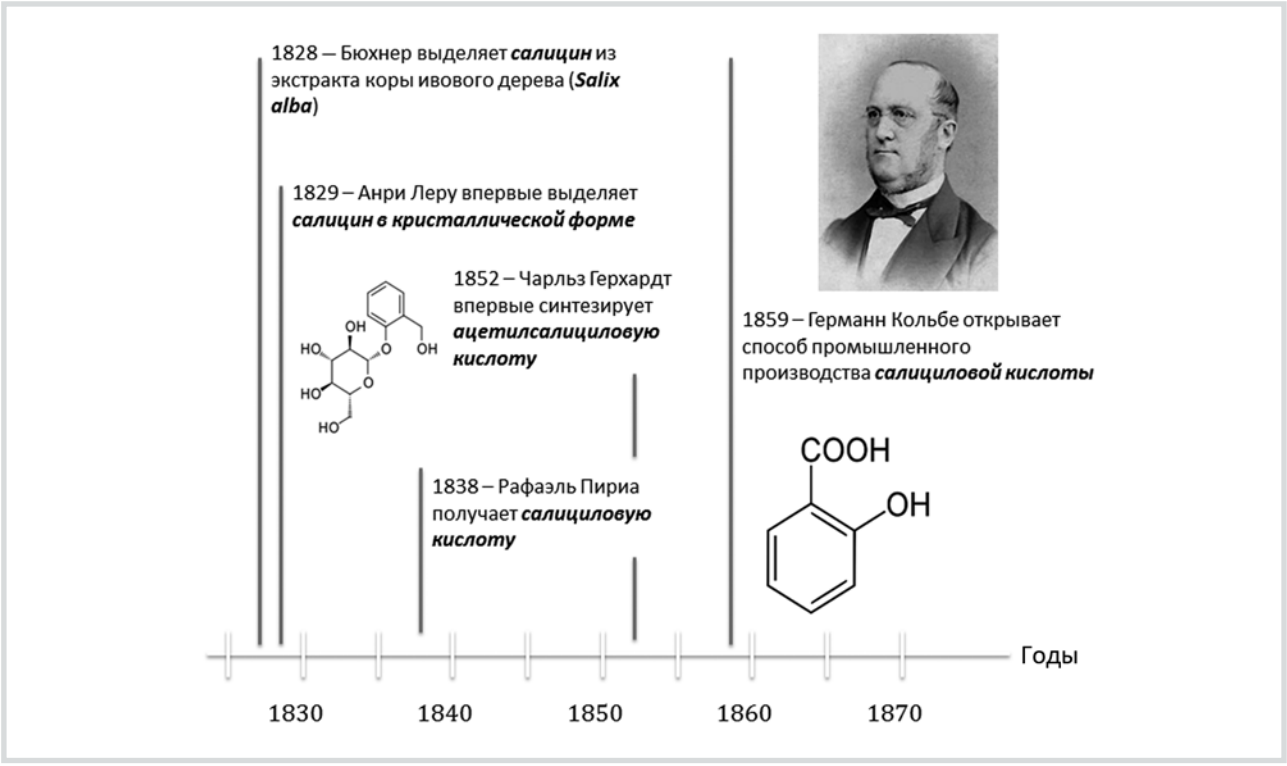

Рис. 1. **Хронология открытия АСК в XIX в.**

Fig. 1. **Chronology of the discovery of ASA in the 19th century.**

рина. Лишь в сноске к статье, посвященной химическому синтезу, указано его имя в связи с исследованием производных салициловой кислоты. Именно с изменением политического фона Германии появилась легенда об отце Хоффмана, страдавшего ревматизмом, и о благородных научных стараниях любящего сына. Имя настоящего первооткрывателя Айхенгрюна с приходом нацистов оказалось (несмотря на другие его выдающиеся достижения: негорючие производные целлюлозы, которые легли в основу производства кинопленки) стерто из анналов истории. Более того, помещенный в концлагерь Терезиенштадт, он не прекращал работать. В письме 1944 г. из концлагеря описаны этапы синтеза и первых клинических испытаний аспирина. При этом, согласно еще одной легенде аспирина, прошедший концлагерь Айхенгрюн прожил 82 года именно благодаря использованию АСК в течение жизни по различным поводам.

В России аспирин появился вскоре после того, как торговую марку зарегистрировали в Германии, однако интерес к новому препарату был несопоставимо меньше, чем в европейских государствах. Для повышения спроса на «Аспирин» «Bayer» финансировал издание журнала «Терапевтические известия» на русском языке, в котором большая часть материалов была посвящена исследованиям АСК. За короткий промежуток времени препарат начали интенсивно применять, а успешные доктора того времени описывали новые свойства аспирина.

Известна роль аспирина в истории Российской империи. Существует легенда, что именно с этим препаратом связано возвышение при дворе императора Николая II Григория Распутина, который отменил назначенный цесаревичу Алексею новомодный аспирин, провоцировавший кровотечения, что привело к временному улучшению у страдавшего гемофилией ребенка.

Наряду с продолжающимся в течение более 50 лет с начала XX в. победным шествием аспирина как мощного и универсального противовоспалительного, жаропонижающего и аналгезирующего средства, вопрос кардиотоксичности не снимался с повестки — появлялись сообщения о случаях смерти от коронарной недостаточности у лиц, иногда принимавших аспирин. Врачи различных специальностей по-своему отслеживали эффективность аспирина. Так, врач общей практики из Калифорнии Л. Крэйвен обратил внимание, что у детей, которым после тонзиллэктомии он рекомендовал жвачку с аспирином, отмечалось более длительное кровотечение. В 1948 г. он начал рекомендовать пациентам в возрасте 30—90 лет принимать ежедневно аспирин в суточной дозе 325 мг для предотвращения коронарного тромбоза [8]. В 1953 г. рекомендации Крэйвена были несколько изменены — теперь они включали пациентов в возрасте 45—65 лет с ожирением и/или гиподинамией [9]. В 1956 г. вышла последняя статья Крэйвена с описанием более 8000 пациентов, в которой не упомянуто ни об одном инфаркте миокарда на фоне приема АСК за время наблюдения, при этом отмечено, что аспирин может предотвращать транзиторные ишемические атаки (little stroke) [10]

Кардинальным моментом в пересмотре парадигмы действия аспирина стало открытие механизма его действия на тромбоциты, который был впервые описан в 1954 г. Bounameaux. В 1966 г. А. Квик обнаружил, что в малых дозах АСК увеличивает время кровотечения, причем непропорционально сильнее у пациентов с болезнью Виллебранда. В эксперименте было установлено подавление формирования тромба на фоне приема аспирина — через 2,5 ч после приема однократной дозы 900 мг наступал лизис тромба. Однако ингибиторный эффект АСК на синтез тромбоксана не был известен до 70-х годов прошлого века. В 1971 г. английские исследователи J. Smith и A. Willis установили, что антитромботические свойства АСК связаны с ингибированием синтеза простагландинов в тромбоцитах. Практически одновременно была опубликована статья Джона Вэйна с описанием дозозависимого действия АСК на блокирование синтеза простагландинов [11]. Hemler и соавт. в 1976 г. идентифицировали и выделили фармакологическую цель действия АСК — фермент циклооксигеназа (ЦОГ). Значимость подобного открытия и его эпохальность были по достоинству оценены — Джон Вейн вместе с Самуэльсоном и Бергсстремом были удостоены в 1982 г. Нобелевской премии за открытия, касающиеся простагландинов и близких к ним биологически активных веществ.

Ведущим в механизме действия АСК является влияние на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы-1 тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей. АСК необратимо ацетилирует циклооксигеназу-1 (по аминокислотному остатку серина в положении 529) вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты и прежде всего такого мощного активатора агрегации тромбоцитов, как тромбоксан А2 [12].

Именно антиагрегантное действие АСК стало наиболее изучаемым во второй половине XX в. и определило вектор для исследований, посвященных профилактике и лечению цереброваскулярных заболеваний. Обзор результатов основных крупных плацебо-контролируемых исследований этой проблемы неоднократно освещался в предшествующих работах, поэтому в настоящей статье мы ограничимся лишь основными рекомендациями по применению АСК в контексте лечения, первичной и вторичной профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) **(рис. 2)** [13—17].

Широкое внедрение АСК в рутинную клиническую практику для превентивной терапии играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, а в свете концепции персонифицированной терапии приобретает новое значение. В «Научном центре неврологии» в 2001 г. была разработана модель тромбоцитарной тест-системы с исследованием агрегационных характеристик для определения индивидуальной чувствительности больного к воздействию препаратов в условиях *in vitro* [18]. Дальнейшие научные работы в этом направлении сформировали концепцию «лабораторной» и «клинической» аспиринорезистентности, причем были определены факторы, способствующие «неуспеху» терапии АСК. Так, в качестве одного из важнейших генетических маркеров этого феномена был идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм гена *ЦОГ-1* (*A842G*) — указанная мутация влияет на экспрессию гена и его биологическую активность, изменяя таким образом взаимодействие продукта гена и аспирина **(рис. 3)** [19].

Характерно, что выявленная генетическая альтерация является, в том числе, и фактором прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий, что вкупе с резистентностью к терапии АСК может обусловить повторные ишемические церебральные катастрофы [20]. Мутантный аллель G гена *ЦОГ-1* встречается в 3 раза чаще у пациен-

Острый период НМК

Пероральный прием аспирина (начальная доза 325 мг) в течение 24–48 ч от начала острого инсульта. *Не рекомендован* как замена другим интервенциям при лечении инсульта, включая внутривенное введение rt-PA, а также в качестве дополнительной терапии в течение 24 ч после внутривенного тромболизиса

Первичная профилактика

Аспирин показан к применению при асимптомном каротидном стенозе, в пери- и постоперационном периоде КЭЭ, при высоком риске ССО (10-летний риск>10%), а также у женщин с высоким риском ССО (81 мг/сут или 100 мг через день) после 45 лет

Вторичная профилактика

Монотерапия аспирином (50–325 мг/сут):
- после некардиоэмболического инсульта/ТИА
- при ФП (при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов)
- при атеросклерозе дуги аорты и интракраниальном атеросклерозе (стеноз 50–99%)
- при биопротезировании аортального/митрального клапанов (при отсутствии других показаний к антикоагулянтной терапии)
- при диссекции артерий
- при открытом овальном окне
- при наличии аномалий в коагулограмме

Примечание. КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; НМК — нарушение мозгового кровообращения; ССО — сердечно-сосудистые осложнения; ФП — фибрилляция предсердий; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Рис. 2. **Основные рекомендации по применению АСК в лечении, первичной и вторичной профилактике ОНМК.**

Fig. 2. **Main recommendations for the use of ASA in the treatment, primary and secondary prevention of CVA (stroke).**

Note. CEE — carotid endarterectomy; CVA — cerebrovascular accident; CVE — cardiovascular events; AF — atrial fibrillation; TIA — transient ischemic attack.



Рис. 3. **Идентификация полиморфизма A842G гена *ЦОГ-1* (*rs 10306114*) (полимеразная цепная реакция с рестрикционным анализом).**

Fig. 3. **Identification of the A842G polymorphism in the *COX-1* gene (*rs 10306114*) (polymerase chain reaction with restriction analysis).**

тов с прогрессирующим атеросклерозом и повышает вероятность развития аспиринорезистентности у них. При анализе частоты сосудистых событий в зависимости от носительства полиморфного аллеля G842 было выявлено, что развитие ишемических ОНМК или транзиторных ишемических атак наблюдалось у пациентов с гетерозиготным носительством данного полиморфизма в 36% случаев по сравнению с группой пациентов — носителей дикого генотипа, где эти эпизоды установлены в 21% случаев. Значимым представляется то, что наличие метаболического синдрома у этой категории пациентов уменьшает чувствительность к аспиринотерапии более чем в 3 раза и повышенную резистентность к ней **(рис. 4)**.

Следует отметить, что во всех исследованиях, в которых изучалась связь между лабораторной резистентностью к антиагрегантам и частотой повторных сосудистых катастроф, число тромбоэмболических событий на фоне антиагрегантной терапии было небольшим. Вариабельность частоты резистентности к антиагрегантам зависит от используемой тест-системы, поэтому в настоящее время определение индивидуальной чувствительности и смена антиагреганта в связи с его лабораторной резистентностью ограничены только рамками научных исследований [20].

Нужно обратить внимание, что использование препаратов АСК у большой категории пациентов ограничено в связи с развитием побочных эффектов. Основным патогенетическим нежелательным явлением являются АСК-индуцированные гастроэнтеропатии: язвы желудка, повреждение слизистой оболочки тонкой и толстой кишки (кровотечения, перфорации, обструкции, острый колит, хронические заболевания кишечника). К факторам риска такого рода осложнений относят дозу препарата, наличие

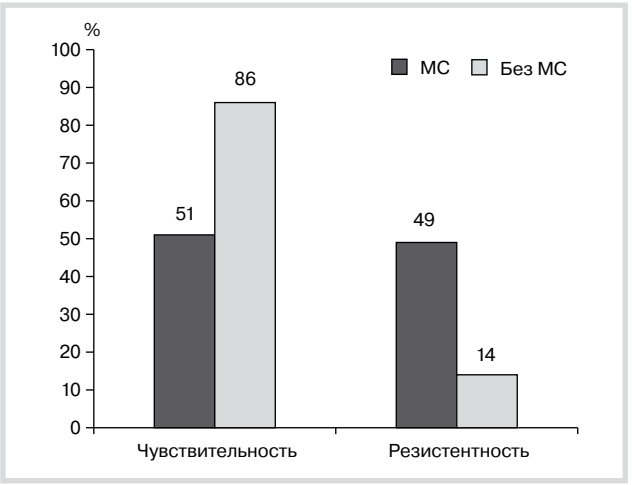

Рис. 4. **Влияние метаболического синдрома на формирование аспиринорезистентности.**

Fig. 4. **Impact of metabolic syndrome on aspirin resistance.**

Note. MS — metabolic syndrome.

язвы или желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, возраст старше 70 лет, сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными средствами, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, хеликобактерную инфекцию. Один из путей решения этой проблемы — использование кишечно-растворимых форм, таких как оригинальный препарат от «Байер» «Аспирин Кардио», растворяющийся при более высоком уровне pH (от 6,0 до 7,0) и предотвращающий развитие эффекта «ионной ловушки» — основной причины повреждения слизистой оболочки желудка. Так, по данным 2-летнего проспективного эпидемиологического исследования, при переводе пациентов с незащищенных форм АСК на «Аспирин Кардио» отмечено уменьшение жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта: снижались жалобы на дискомфорт в желудке в 4 раза, жалобы на изжогу — в 3 раза [22]. Отдельно стоит обратить внимание на тот факт, что эффективность АСК 100 мг в кишечнорастворимой форме в подавлении синтеза тромбаксана была доказана в исследовании S. Bode-Böger и соавт. [23], где были продемонстрированы сопоставимые результаты подавления агрегации тромбоцитов путем сравнения «незащищенной АСК» и АСК в кишечнорастворимой форме.

Заключение

Несмотря на то что история препаратов АСК насчитывает более 100 лет, в последнее время открываются новые свидетельства совершенно иных эффектов этого, казалось бы, хорошо известного средства. Исследуются и разрабатываются совершенно новые механизмы и пути доставки АСК, в том числе ассоциированными с фосфолипидными комплексами наночастицами. Несомненно лишь то, что самая распространенная лекарственная молекула в мире продолжает писать собственную «легенду»...

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:

Концепция статьи, редакция, финальная проверка — М.Т.

Подготовка статьи, оформление — А.Р.

Поиск научных источников, корректура — П.К.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jack DB. One hundred years of aspirin. *Lancet*. 1997;350:437-439. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07087-6
2. Stone E. An account of the success of the bark of the willow tree in the cure of agues. *Philos Trans R Soc Lond*. 1763;53:195-200. https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0033
3. Wick JY. Aspirin: a history, a love story. *The Consultant Pharmacist*. 2012; 27(5):322-329. doi: 10.4140/TCP.n.2012.322
4. Leroux H. Discovery of salicine. *J Chim Med*. 1830;6:340-432.
5. MacLagan T. The treatment of acute rheumatism by salicin and salicylic acid. *Lancet*. 1876;1:342-344. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)46061-8
6. Askwith R. How aspirin turned hero. *Sunday Times (London)*.1998 Sep 13.
7. Dreser H. Pharmakologisches uber aspirin (acetylsalicylsaure). *Pflugers Arch*. 1899;76:306-318. https://doi.org/10.1007/BF01662127
8. Craven LL. Acetylsalicylic acid: possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg*. 1950;4:95-99.
9. Craven LL. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J*. 1953;75:38-44.
10. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J*. 1956;78:213-215.
11. Vane J, et al. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231:232-235. https://doi.org/10.1038/newbio231232a0
12. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;24(357):2482-2494. https://doi.org/10.1056/NEJMra071014
13. Танашян М.М., Домашенко М.А. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. *Нервные болезни*. 2012;1:13-17. [Tanashyan MM, Domashenko MA. Acetylsalicylic acid in the treatment and prevention of cerebrovascular diseases. *Nervnye bolezni*. 2012;1:13-17. (In Russ.)].
14. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний. *РМЖ* 2011;30:1854-1858. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Acetylsalicylic acid in the treatment and prevention of cerebrovascular diseases. *RMZh*. 2011;30:1854-1858. (In Russ.)].
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-236. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024
16. Meschia JF, Bushnell C, Bernadette BA, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MSV, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947. https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a

18. Суслина З.А., Ионова В.Г., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов. Патент №2188419, 27.08.02. [Suslina ZA, Ionova VG, Demina EG. Sposob issledovaniya antiagregacionnogo dejstviya preparatov s pomoshch'yu opredeleniya agregacii trombocitov. Patent №2188419, 27.08.02. (In Russ.)].
19. Fan L, Cao J, Liu L, Li X, Hu G, Hu Y, Zhu B. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. *Gerontology*. 2013;59:122-131. https://doi.org/10.1159/000342489
20. Хамидова З.М., Танашян М.М., Шабалина А.А., Костырева М.В. Клинико-биохимические маркеры резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом магистральных артерий головы. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013;1(53):57-62. [Khamidova ZM, Tanashyan MM, Shabalina AA, Kostyreva MV. Clinical and biochemical markers of resistance to acetylsalicylic acid in patients with progressive arteriosclerosis of brachiocephal arteries. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2013;1(53):57-62. (In Russ.)].
21. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2011;7:3-8. [Suslina ZA, Tanashyan MM, Domashenko MA. Resistance to antiplatelet drugs in patients with cerebrovascular disorders. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2011;7:3-8. (In Russ.)].
22. Kübler W, Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. *Z Kardiol*. 2005;94(Suppl 3):iii66. https://doi.org/10.1007/s00392-005-1309-8
23. 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):707-714. https://doi.org/10.1007/s002280050539

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф. [Marine M. Tanashyan, MD, PhD, Professor]; https://orcid.org/0000-0002-5883-8119; eLibrary SPIN: 7191-1163; e-mail: mtanashyan@neurology.ru
***Раскуражев Антон Алексеевич** — к.м.н., н.с. [Anton A. Raskurazhev, MD, PhD, researcher]; адрес: 117587, Москва, Сумской проезд, д. 2, к. 6, кв. 235 [address: 117587, Moscow, Sumskoy proezd, h. 2, c. 6, fl. 235]; https://orcid.org/0000-0003-0522-767X; eLibrary SPIN: 9207-5195; e-mail: rasckey@live.com
Кузнецова Полина Игоревна — к.м.н. [Polina I. Kuznetsova, MD, PhD]; https://orcid.org/0000-0002-4626-6520; eLibrary SPIN: 5105-5173; e-mail: angioneurology0@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ
Рукопись получена: 18.06.17. Принята к публикации: 03.07.18.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Танашян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И. Аспирин: легенда продолжается. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):124-129 https://doi.org/10.17116/profmed201821051124

TO CITE THIS ARTICLE:
Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I. Aspirin: the legend continues. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2018;21(5):124-129. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed201821051124