

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

Результаты крупномасштабных клинических исследований убедительно показали эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике атеротромбоза. Продолжаются исследования безопасности различных лекарственных форм АСК. Гидроксид магния, входящая в комбинированный препарат Кардиомагнил, предотвращает негативное воздействие АСК на слизистую оболочку желудка и уменьшает выраженность диспептических проявлений.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, Кардиомагнил, атеротромбоз, гастропатия.

РФК 2012;8(2):237–241

Acetylsalicylic acid in the prevention of atherothrombotic events

A.V. Govorin, A.P. Filev*

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

The results of large-scale clinical trials have convincingly demonstrated the effectiveness of acetylsalicylic acid (ASA) in primary and secondary prevention of atherothrombotic events. Studies on the safety of different ASA formulations have been continuing. Magnesium hydroxide included in combined medicine, Cardiomagnil, prevents ASA adverse effects on the gastric mucosa and reduces in severity of dyspeptic symptoms.

Key words: acetylsalicylic acid, Cardiomagnil, atherothrombosis, gastropathy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):237–241

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): andfilev@mail.ru

Введение

Атеротромбоз является одной из ведущих причин инвалидности и преждевременной смертности населения [1–3]. При этом в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается постоянная тенденция к снижению смертности от наиболее частых проявлений атеротромбоза — инфаркта миокарда и инсульта, в то время как в Российской Федерации продолжается рост данных показателей. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 миллиона человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тысяч населения, при этом атеротромбоз является непосредственной причиной смертности у каждого третьего из них [1–3].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и артериального тромбоза патогенетически определяет проведение долговременной антитромботической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых событий, в первую очередь инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти. К настоящему времени хорошо известно, что именно тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, запуская коагуляционный каскад, и составляют основу формирования артериального тромба. Соответственно, и лечение, и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда и инсульта, невозможны без воздействия на тромбоцитарный этап формирования атеротромбоза.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), клиническая эффективность которой подтверждена многочисленными контролируруемыми медицинскими исследованиями, рассматривается как один из основных компонентов антитромботической терапии. Действуя на уровне метаболизма арахидоновой кислоты, аспирин блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, которая участвует в синтезе тромбосана A_2 , необратимо подавляя агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и тромбином.

Необходимо отметить, что спектр показаний для назначения АСК по-прежнему расширяется, хотя не существует окончательного ответа на вопрос об ее оптимальных дозах, больше не как с позиций ее эффективности (показана эффективность препарата в большом диапазоне доз — 75–500 мг в сутки), а уже в первую очередь ее безопасности. Кроме того, продолжают попытки создания лекарственных форм препарата, которые будут способны уменьшить неблагоприятное воздействие АСК на слизистую оболочку желудка. В настоящем обзоре освещаются возможные пути повышения переносимости аспирина в результате применения различных его лекарственных форм.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты

Эффективность АСК во вторичной профилактике атеротромботических событий доказана многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями. Уже с восьмидесятых годов прошлого столетия АСК прочно вошла в клиническую практику для профилактики и лечения пациентов с различными проявлениями атеротромбоза. Крайне важные для практики клинические исследования VA, RISC, ISIS-2 убедительно продемонстрировали способность аспирина снижать риск развития острого инфаркта

Сведения об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич — д.м.н., профессор,

заведующий кафедрой факультетской терапии, Читинская ГМА

Филёв Андрей Петрович — д.м.н., профессор той же кафедры

миокарда, коронарной смерти и частоту ишемических инсультов на 41–70% [4]. Кроме того, дальнейшее наблюдение за 6 213 из 17 187 участников клинического исследования ISIS-2, показало, что увеличение выживаемости, достигнутое в первые месяцы, сохраняется еще в течение десяти лет. Комбинация АСК с фибринолитиками увеличивает эффективность терапии в острой стадии инфаркта миокарда до 42%. Проведение комбинированной терапии аспирин+фибринолитик в первые 6 часов инфаркта миокарда уменьшает смертность на 53% [4].

В 2002 г. был опубликован мета-анализ Antithrombotic Trialists Collaboration, обобщивший результаты 287 рандомизированных исследований с участием 135 тыс. пациентов, перенесших какую-либо сердечно-сосудистую катастрофу. Было показано, что среди всех антитромбоцитарных препаратов наибольшую доказательную базу имеет АСК, и ее применение в дозе 75–150 мг приводит к существенному снижению риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в целом на 25%, нефатального инфаркта миокарда — на 30%, нефатального инсульта — на 25%, сердечно-сосудистой смертности — на 17% [5].

В 2009 г. был представлен следующий этап работы Antithrombotic Trialists Collaboration, посвященный изучению эффективности и безопасности аспирина в целях как вторичной, так и первичной профилактики атеротромботических событий [6]. Проанализированы данные 16 клинических исследований по вторичной профилактике у 17 тыс. больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Данные метаанализа убедительно подтвердили высокую эффективность АСК в профилактике атеротромбоза. В частности, прием аспирина приводил к абсолютному снижению риска сосудистых осложнений примерно на 20%, при отсутствии достоверного увеличения частоты геморрагического инсульта.

К настоящему времени результаты клинических исследований убедительно доказали высокую эффективность применения аспирина у пациентов с нестабильной стенокардией [7,8]. Применение АСК у этой категории больных приводило к высокодостоверному ($p < 0,0001$) снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46% [5,6]. Доказательная база АСК достаточно обширна и подтверждается результатами 12 рандомизированных клинических исследований, в которых принимали участие более 5 тыс. пациентов с нестабильной стенокардией.

Назначение антитромбоцитарной терапии после коронарных вмешательств на сегодняшний день является обязательным и не подвергается сомнению [5,6]. Хирургические вмешательства на сосудах неизбежно приводят к повреждению эндотелия и, как следствие этого, к агрегации тромбоцитов. Аспирин, подавляя агрегацию тромбоцитов, способен препятствовать развитию раннего стеноза стента или шунтов [5,6].

По данным метаанализа Antithrombotic Trialists Collaboration (2002), у больных после коронарной ангио-

пластики назначение АСК приводит к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 53%. Это базируется на результатах 9 рандомизированных клинических исследований с участием более чем 3 тыс. пациентов. Результаты применения АСК у больных после аорто-коронарного шунтирования выглядят куда менее впечатляющими. Продemonстрировано снижение риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений всего на 4% (данные 25 рандомизированных исследований, более 6 тыс. пациентов) [5,6]. К настоящему времени у пациентов после сосудистых вмешательств получены убедительные доказательства эффективности комбинирования аспирина с другими дезагрегантами [9,10].

Назначение АСК пациентам со стабильной стенокардией также сопровождается значительным снижением (на 33%) риска серьезных сердечно-сосудистых событий. Доказательную базу составляют результаты 7 рандомизированных исследований, в которых принимали участие около 3 тыс. пациентов со стабильной стенокардией [5,6].

В клиническом исследовании American Physicians Health Study прием аспирина пациентами со стабильной стенокардией по 325 мг через сутки в течение 5 лет привел к снижению у них количества первичных инфарктов миокарда на 87% ($p < 0,001$) [11]. Также веские доказательства профилактического действия АСК при стабильной стенокардии были получены в крупном рандомизированном исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [12]. В группе пациентов, принимавших маленькую дозу аспирина (75 мг), инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть наблюдались на 34% реже, чем в группе плацебо. Также в этой группе пациентов зарегистрировано на 26% меньше смертельных исходов от любых сердечно-сосудистых причин.

За последние годы появились убедительные клинические данные относительно пользы применения аспирина у пациентов с атеросклерозом церебральных артерий. По данным мета-анализов Antithrombotic Trialists Collaboration [5,6] анализировалось влияние терапии аспирином на риск развития различных типов инсультов у 18 270 больных из более чем 20 многоцентровых рандомизированных исследований, средняя длительность наблюдения в которых составляла 29 мес. Зарегистрировано снижение риска развития ишемического инсульта на 6,9 на 1000 леченых пациентов, что демонстрирует высокую эффективность использования аспирина у этой категории больных. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность назначения аспирина с целью вторичной профилактики атеротромботических событий в настоящее время сомнений не вызывает.

Первичная профилактика атеротромбоза

По-прежнему, дискуссионным вопросом является назначение аспирина с целью первичной профилактики атеротромбоза. Аспирин является единственным из анти-

тромботических препаратов, который в настоящее время используют для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, по результатам крупномасштабных клинических исследований [13–18] только у него зарегистрирована антитромботическая эффективность. Но постоянный прием аспирина приводит к развитию 2–4 серьезных кровотечений из желудочно-кишечного тракта и до 2 геморрагических инсультов на 1000 пролеченных больных, что в значительной степени затрудняет определение соотношения риск-польза от применения препарата. В 2003 г. Федеральное Агентство по контролю за лекарствами (США) даже отказалось регистрировать первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний как показание к использованию АСК.

В какой-то степени прояснили ситуацию результаты крупного мета-анализа Antithrombotic Trialists Collaboration, опубликованного в 2009 г., в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [6]. Для анализа было отобрано шесть крупных контролируемых исследований по первичной профилактике, включивших 95000 пациентов низкого/среднего риска развития сосудистых осложнений. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших инфаркт миокарда, 10 – инсульт/транзиторную ишемическую атаку), и они охватывали 17000 больных высокого риска.

Снижение риска сосудистых событий при применении АСК в исследованиях по первичной профилактике составило 12% ($p=0,0001$). Это снижение достигалось в основном за счет снижения основных коронарных событий (все случаи инфаркта миокарда, смерть от коронарных причин, внезапная смерть). Результаты мета-анализа продемонстрировали пропорциональное снижение основных коронарных событий и нефатального инфаркта миокарда в исследованиях по первичной и вторичной профилактике: 0,06 (0,05%) и 1 (0,66%) в год соответственно.

Ацетилсалициловая кислота значимо не влияла на общее число инсультов в исследованиях по первичной профилактике, однако достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14% ($p=0,05$), в абсолютных величинах 0,02% в год. Абсолютный риск геморрагических инсультов на терапии аспирином в исследованиях по первичной профилактике достоверно повышался с 0,03% до 0,04% в год [6].

Соответственно этому кандидатами для проведения первичной профилактики атеротромбоза являются пациенты старше 50 лет с наличием нескольких факторов риска ишемической болезни сердца (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия) [5].

Проведенные в последнее время исследования выявили разницу эффекта от назначения аспирина с целью первичной профилактики у мужчин и у женщин. Предпосылками исследования эффективности аспирина у

женщин явилось то, что число событий в проведенных ранее исследованиях именно у женщин было невелико, что не позволило получить статистически значимые результаты, а также существующие данные о половых различиях в метаболизме салицилатов [19].

Роль аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин была оценена в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 39 876 женщин старше 45 лет. В течение 10-летнего периода наблюдения они получали 100 мг аспирина или плацебо, при этом оценивалась частота первого серьезного события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт). За время исследования отмечено 477 осложнений в основной и 522 в контрольной группах [относительный риск (ОР)=0,91; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,80–1,03; $p=0,13$]. Установлено снижение частоты инсульта на 17% ($p=0,04$) за счет снижения риска ишемического инсульта на 24% (ОР=0,76; 95% ДИ=0,63–0,93; $p=0,009$) при статистически незначимом увеличении риска геморрагического инсульта (ОР=1,24; 95% ДИ=0,82–1,87; $p=0,31$) [20].

Особенно значимые результаты применения аспирина были получены в подгруппе женщин старше 65 лет. Ацетилсалициловая кислота достоверно снижала риск и инфаркта миокарда, и ишемического инсульта, и сердечно-сосудистых осложнений в целом.

В конце 2009 г. вышли обновленные рекомендации Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий, касающиеся вопросов назначения аспирина в первичной профилактике [19]. Аспирин рекомендован мужчинам и женщинам старше 50 лет, имеющим по крайней мере один основной фактор риска (курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия). Здесь же указано, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения аспирина в первичной профилактике у лиц старше 80 лет.

Таким образом, АСК остается препаратом, наиболее часто и широко используемым для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной болезнью.

Побочные эффекты при длительном применении ацетилсалициловой кислоты и пути преодоления

Существенной проблемой, связанной с длительным применением аспирина, является повреждение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно желудка, за счет подавления активности фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), защищающего слизистую желудка путем синтеза простагландинов [21,22]. Как известно, простагландины обеспечивают стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи, усиливают местный кровоток в слизистой оболочке и активируют пролиферацию клеток в про-

цессах нормальной регенерации. Эрозивно-язвенное поражение желудка встречается и при парентеральном применении аспирина, что подтверждает системное угнетение выработки простагландинов.

Таким образом, снижение синтеза простагландинов, а, следовательно, защитных резервов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и является основной причиной аспирина-индуцированной гастропатии.

По данным медицинских исследований, тяжелые поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме аспирина встречаются относительно редко. Так, эрозии и язвы желудка наблюдаются в 0,8–2,6% случаев, а массивные желудочно-кишечные кровотечения возникают менее чем у 1% пациентов, принимающих указанный препарат [23].

В большинстве случаев причиной отмены аспирина являются проявления синдрома желудочной диспепсии — дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога. По данным различных авторов, частота возникновения проявлений желудочной диспепсии при постоянном применении аспирина варьируется от 5,2% до 40% [23].

При появлении диспептических проявлений на фоне применения аспирина необходимо решить вопрос о возможности отказа от приема препарата или выбрать способ протекции слизистой оболочки ЖКТ. Рутинное назначение ингибиторов протонной помпы или цитопротекторов у больных, получающих АСК, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики [24].

Соответственно этому, усилия фармакологов направлены на создание препаратов АСК, в минимальной степени воздействующих на слизистую оболочку желудка. Первыми такими средствами стали препараты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока. Благодаря такому покрытию аспирин всасывается в тонком кишечнике, а не в желудке, не раздражая слизистую последнего [25]. Исходя из этого, кишечнорастворимая оболочка в значительной степени замедляет всасывание аспирина и снижает его биодоступность [26,27]. Поэтому данная форма аспирина не рекомендуется для применения в экстренной кардиологии (острый коронарный синдром, приступ стенокардии). К тому же было установлено, что аспирин с кишечнорастворимым покрытием в дозах менее 100 мг в сутки в меньшей степени ингибирует синтез тромбоксана- A_2 в тромбоцитах, что ослабляет дезагрегантный эффект данной формы аспирина (особенно у лиц с избыточной массой тела) по сравнению с обычными препаратами [28]. Эти данные были представлены на 5-й ежегодной Конференции по атеросклерозу, тромбозу и сосудистой биологии Американской Ассоциации Кардиологов в Сан-Франциско (2004). В связи с этим предложено использовать с профилактической целью кишечнорастворимые препараты, содержащие не менее 325 мг АСК [23].

Однако известно, что неблагоприятное влияние аспирина на слизистую оболочку желудка является дозозависимым [29], и, соответственно, увеличение дозы будет сопровождаться нарастанием частоты побочных эффектов. Не следует забывать и о том, что после всасывания аспирин ингибирует циклооксигеназу-1 во всех органах и тканях (т.е. и в слизистой оболочке желудка). Поэтому не удивительно, что диспепсические явления даже на фоне приема препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, возникают существенно чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо (хотя и несколько реже, чем при использовании «обычной» АСК) [1,2,23], а риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ является одинаковым для любых лекарственных форм аспирина [30,31].

Другим направлением, определяющим безопасность использования аспирина, явился поиск комбинированных лекарственных средств, сочетающих его с фармакологическими средствами, оказывающими защитное воздействие на слизистую желудка. Одним из таких препаратов является Кардиомагнил (Nuscomed, Норвегия), представляющий собой комбинацию АСК и невсасываемого антацида — гидроокиси магния. Выбор последнего компонента не случаен. Известно, что гидроокись магния, обладая выраженными антацидными свойствами, адсорбирует соляную кислоту, снижает протеолитическую активность желудочного сока, обволакивает слизистую желудка и увеличивает уровень гликопротеинов в желудочном буферном слое. Ее отличает быстрота наступления эффекта, а также безопасность при длительном применении, в отличие от алюминий-содержащих антацидных препаратов [32].

Кроме того, существуют данные о том, что рассматриваемый антацид оказывает непосредственное цитопротективное воздействие. Как показали экспериментальные исследования, гидроокись магния увеличивает содержание простагландинов E_2 и F_2 в стенке желудка, противодействуя, таким образом, негативному влиянию аспирина на его слизистую оболочку [33–36]. Известно также, что гидроокись магния может повышать содержание в стенке желудка окиси азота, которая, являясь мощным вазодилататором, усиливает микроциркуляцию и улучшает регенерацию эпителия [37]. Проведенные контролируемые клинические исследования также свидетельствуют о том, что одновременный прием антацидов, содержащих гидроокись магния, предотвращает негативное воздействие аспирина (в том числе в высоких дозировках) на слизистую желудка и уменьшает выраженность диспептических явлений [38–40].

Использование антацидов с аспирином также способно изменить фармакокинетику последнего. Неионизированная форма ацетилсалициловой кислоты всасывается лучше, и при увеличении pH более 3,5 может наблюдаться снижение биодоступности. Однако в этой ситуации увеличивается растворимость препарата, который всасывается

значительно быстрее. Таким образом, существенного изменения фармакокинетики не происходит, а первичный повреждающий эффект, вызывающий диспепсию, исчезает.

Эффект от быстродействующего антацида, содержащегося в Кардиомагниле, позволяя в значительной степени уменьшить диспепсические явления, закономерно приводит к увеличению приверженности больных к лечению, что всегда является достаточно актуальной задачей.

Показанием для назначения комбинации аспирина и магния гидроксида (Кардиомагнил) является профилактика заболеваний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов: тромбозов и эмболий, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, период после оперативных вмешательств на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика).

Литература

- Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoy A.F. Handbook of clinical pharmacology. Rostov-na-Donu: Feniks; 2011. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: Феникс; 2011).
- Lepakhin V.K., editor. Pharmacology and drug therapy. Moscow: Eksmo; 2009. Russian (Лепехин В.К., редактор. Фармакология и лекарственная терапия. М.: Эксмо; 2009).
- Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing the mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2005; (1): 4–9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; (1): 4–9).
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607): 349–403.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309 (7): 396–403.
- Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159–68.
- 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117 (2): 261–95.
- Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M. et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114 (10): 835–9.
- Juul-Muller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340 (8833): 1421–5.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
- Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313–316.
- Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–241.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351: 1762–66.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
- Ridker P., Cook N., Min Lee L. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1293–304.
- Montgomery PR, Berger LG, Mitenko PA, Sitar DS. Salicylate metabolism: effects of age and sex in adults. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 571.
- Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1293–304.

Кардиомагнил выпускается в двух таблетированных лекарственных формах, содержащих 75 мг и 150 мг (таблетки «форте») ацетилсалициловой кислоты. Рекомендуемые дозы для взрослых составляют 150 мг в первые сутки, далее по 75 мг в сутки (как показали проведенные исследования, аспирин в суточной дозе 75–150 мг столь же эффективен, что и в более высоких дозировках [41,42]).

Заключение

Таким образом, АСК по-прежнему остается основой профилактики артериального тромбоза. Кардиомагнил является современным лекарственным средством, которое способно в значительной степени уменьшить проявления желудочной диспепсии и снизить частоту развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка у пациентов, постоянно принимающих аспирин.

- Lichtenstein D., Syngal S., Wolfe M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. The double-edged sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (1): 5–18.
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Koreshkov G.G. NSAID-induced dyspepsia: prevalence and possible medical treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2003; (5): 76–78. Russian (Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Коreshkov Г.Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Научно-Практическая Ревматология* 2003; (5): 76–78).
- Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–18.
- Patrono C., Collier B., FitzGerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (5 suppl): 234S–264S.
- Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10–13.
- Latini R., Cerletti C., de Gaetano G. et al. Comparative bioavailability of aspirin from buffered, enteric-coated and plain preparations. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24: 313–318.
- Hawthorne A.B., Mahida Y.R., Cole A.T., Hawkey C.J. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77–83.
- Gant AJ, Gant S. Comparison of enteric-coated aspirin and uncoated aspirin effect on bleeding time. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45 (4): 396–9.
- Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219–226.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
- Slattery D.E., Pollack C.V. Balancing Potency of Platelet Inhibition with Bleeding Risk in the Early Treatment of Acute Coronary Syndrome. *West J Emerg Med* 2009; 10(3): 163–175.
- Ivashkin V.T. Place of antacids in the modern treatment of peptic ulcer. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2002; 4(2) suppl: 42–46. Russian (Ивашкин В.Т. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. *Русский Медицинский Журнал* 2002; 4(2) Приложение: 42–46).
- Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J. and oth. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2443–6.
- Gohary O.M., Din K., Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats. *Boll Chim Farm* 1996; 135: 421–8.
- Mach T. In vivo and in vitro study of prostaglandins E2 and I2 participation in protective function of antacids on gastric mucosa. *Folia Med Cracov* 1992; 33: 37–51.
- Gasbarrini G., Andreone P., Baraldini M. et al. Protection of the upper gastrointestinal mucosa: the role of antacids. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 173–8.
- Konturek S.J., Brzozowski T., Majka J., et al. Implications of nitric oxide in the action of cytoprotective drugs on gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17 Suppl 1: S140–5.
- Muller P., Dammann H.G., Simon B. Protective effect of two antacids in acute acetylsalicylic acid-induced injuries to the human gastric mucosa. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 1862–4.
- Linola M., Lehtola J. Absorption, and effect on gastric mucosa, of buffered and non-buffered tablets of acetylsalicylic acid. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1977; 15: 61–4.
- Maev I.V., Samsonov A.A. The use of modern antacids in the treatment of acid disorders of the gastrointestinal tract. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2005; 3(5): 43–48. Russian (Маев И.В., Самсонов А.А. Применение современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Справочник Поликлинического Врача* 2005; 3(5): 43–48).
- Kukes V.G., Ostroumova O.D. Cardiomagnyl. A new view of acetylsalicylic acid. A Handbook for Physicians. Moscow; 2004. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей. М.; 2004).
- Vovk E.I., Naumov A.V., Chudakov S.Yu. An effective and safe antiplatelet therapy in general practice. *Vrach Skoroj Pomoshchi* 2006; (1): 51–59. Russian (Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общей врачебной практике. *Врач Скорой Помощи* 2006; (1): 51–59).

Поступила: 11.04.2012
Принята в печать: 12.04.2012