

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.В. Шилова, С.Н. Толпыгина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Контакты: Светлана Николаевна Толпыгина STolpygina@gnicpm.ru

На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота (АСК) является наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смертности в группах высокого риска подтверждена результатами многочисленных исследований и метаанализов. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений признана доза 75—100 мг/сут. Однако необходимо соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. Для улучшения переносимости и снижения частоты развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при длительной терапии АСК необходимо создание его более безопасных форм, что позволит повысить приверженность пациентов лечению.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, безопасность терапии

EFFICACY AND SAFETY OF ACETYLSALICYLIC ACID USED IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Ye.V. Shilova, S.N. Tolpygina, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich

State Research Center of Preventive Medicine, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Acetylsalicylic acid (ASA) is today the most available and widely used antithrombotic agent. Its clinical efficacy in reducing the incidence of myocardial infarction and stroke and the rates of vascular mortality in high-risk groups has been supported by the results of numerous studies and meta-analyses. The dose of 75—100 mg/day is currently recognized to be adequate for long-term use in patients at high risk for cardiovascular events. However, expected benefits and possible risks of this therapy should be weighed. To improve tolerability and to reduce the incidence of adverse gastrointestinal reactions caused by long-term therapy with ASA, it is necessary to design its safer formulations, which will enhance patients' compliance.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular diseases, therapy safety

Тромбообразование играет важную роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому неудивительно, что в их лечении и профилактике применяются различные группы антитромботических препаратов. Назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии пациентов с различными проявлениями атеротромбоза. Атеросклероз в настоящее время признан одной из важнейших медицинских проблем. Результаты многочисленных экспериментальных, патоморфологических и клинических исследований продемонстрировали, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения его наиболее грозных ослож-

нений лежит общий анатомический субстрат в виде поврежденной атеросклеротической бляшки с разрывами ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромба (атеротромбоз) [1, 2].

Различные клинические проявления атеротромбоза являются лидирующими причинами смертности населения в экономически развитых странах. По данным ВОЗ, в 2000 г. доля смертей от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 52% в структуре общей смертности, превосходя онкологическую патологию (24%) и инфекционные заболевания (19%) [3].

Нарушения свертываемости крови играют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта ми-

окарда (ИМ), ухудшении микроциркуляции и развитии других патологических состояний. Этиология и патогенез тромбозов включают много факторов, в том числе изменения гемодинамики, функционального и морфологического состояния стенок сосудов, нарушения плазменного и клеточного звеньев гемостаза и др. Изменение функционального состояния эндотелия является ведущей причиной патологического тромбообразования при многих заболеваниях (атеросклероз, диабет и др.).

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу формирования артериального тромба. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [4—7].

Ацетилсалициловая кислота — стандарт антитромботической терапии

Ацетилсалициловая кислота (АСК), клиническая эффективность и безопасность которой подтверждена многочисленными контролируемыми исследованиями и метаанализами, на сегодняшний день рассматривается в качестве стандарта антитромботической терапии. АСК — дезагрегант первого поколения, ее антитромбоцитарные свойства были обнаружены еще в 1950 г. АСК подавляет синтез как тромбоксана в тромбоцитах, так и простаглицина в эндотелиальных клетках сосудов. АСК необратимо блокирует активность циклооксигеназы тромбоцитов, что приводит к подавлению синтеза простаглицидинов (ПГ), в частности ПГ₂, который обладает антитромбогенной (антиагрегационной) активностью. Подавление функции тромбоцитов сопровождается, по-видимому, угнетением тромбообразования, что проявляется уменьшением частоты тромботических осложнений атеросклероза [8—10].

Значение АСК как эффективного и доступного антиагрегантного средства является общепризнанным. Несмотря на появление других дезагрегантов, 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, а также для предотвращения тромбоэмболических осложнений у лиц с пороками сердца, искусственными клапанами, мерцательной аритмией, неатеросклеротическими поражениями аорты и ее крупных ветвей, рецидивирующими тромбоэмболиями легочной артерии. Кроме того, АСК продолжает применяться как

противовоспалительное и анальгетическое средство при перикардите, синдроме Дресслера, ревматизме, прогрессирующем системном склерозе, болевых синдромах различного генеза [11—14].

Эффективность АСК при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была установлена для широкого диапазона доз — от 30 до 1500 мг/сут. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно. Показано, что однократный прием АСК в дозе 160 мг достаточен для подавления образования тромбоксана А₂ в тромбоцитах, такой же эффект достигается через несколько дней при регулярном приеме доз 30—50 мг/сут. Выбор дозы АСК должен основываться прежде всего на доказанной эффективности препарата при той или иной клинической ситуации. Минимальной для большинства сердечно-сосудистых заболеваний считается доза 75 мг/сут. Установлено, что повышение дозы АСК не приводит к выраженному повышению эффективности лечения [15, 16].

Клиническая эффективность АСК и показания к применению

В 2002 г. был опубликован крупнейший метаанализ рандомизированных клинических исследований о преимуществах антиагрегантов у пациентов с высоким риском развития сосудистых заболеваний (Antithrombotic Trialists Collaboration). Метаанализ суммирует результаты 287 исследований, в которых принимали участие более 200 000 пациентов с высоким риском развития сосудистых заболеваний. Результаты данного метаанализа свидетельствуют о том, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых событий на одну четверть, нефатального ИМ — на одну треть, нефатального инсульта — на одну четверть, сосудистой смерти — на одну шестую [17].

Необходимость применения АСК у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) доказана в многочисленных исследованиях. Так, у 19 288 больных с острым ИМ в 15 многоцентровых рандомизированных исследованиях назначение АСК в течение месяца в остром периоде ИМ позволило достоверно снизить частоту сердечно-сосудистых событий, частоту повторных ИМ, нарушений мозгового кровообращения и сердечно-сосудистой смертности [17].

В плацебоконтролируемом исследовании ISIS-2 изучалась эффективность стрептокиназы, аспирина и их комбинации у 17 187 больных с острым ИМ. Терапия тромболитиком вызвала снижение сосудистой смертности в течение 5 нед на 23%, аспирином — на 21%, а их комбинацией — на 40%. Благоприятный эффект аспирина сохранялся в отдаленном периоде (снижение риска повторного ИМ и инсульта через 15 мес на 49 и 46% соответственно) [18].

Полученные данные продемонстрировали необходимость назначения аспирина больным с острым ИМ, в том числе получающим тромболитические средства.

В плацебоконтролируемом исследовании SAPAT у 2035 больных стабильной стенокардией терапия аспирином в дозе 75 мг/сут в течение 15 мес привела к снижению риска ИМ или внезапной смерти на 34% и других сосудистых осложнений на 22–32% [19]. По данным исследований, назначение АСК пациентам с нестабильной стенокардией сопровождается высокодостоверным снижением риска сердечно-сосудистых осложнений даже в большей степени, чем у пациентов со стабильной стенокардией. АСК при назначении в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов на 50%. Результаты 11 многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, в которых приняли участие 18 788 больных (средний срок наблюдения 27 мес) свидетельствуют о том, что назначение АСК в течение длительного периода после перенесенного ИМ снижает частоту нефатального инсульта на 42%, нефатального ИМ — на 31%, сердечно-сосудистой смертности — на 31% [17].

Атеротромбоз может поражать одновременно церебральные, коронарные и периферические сосуды, приводя к различным ишемическим осложнениям. Кроме того, с формированием внутрисердечных тромбов связан риск возникновения системных кардиогенных эмболий. В группу высокого риска входят пациенты с фибрилляцией предсердий, больные, имеющие единичные или системные эмболии в анамнезе, артериальную гипертензию, выраженную дисфункцию левого желудочка, сердечную недостаточность, искусственные клапаны, порок митрального клапана, тиреотоксикоз, и больные старше 75 лет. Мерцательная аритмия является основной причиной тромбоэмболических осложнений. По результатам четырех рандомизированных исследований у 2770 пациентов с мерцательной аритмией назначение АСК приводит к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 24% [8, 11].

Аспирин является единственным антитромбоцитарным средством, эффективность которого изучалась в лечении острого ишемического инсульта. В исследованиях CAST ($n=21\,106$) терапия аспирином, начатая в первые 48 ч после развития инсульта, привела к снижению ранней смертности и риска развития повторного инсульта, и хотя достигнутое снижение оказалось небольшим, оно было достоверным. В связи с этим больным ишемическим инсультом, которым не проводится тромболитическая терапия, показана ранняя терапия аспирином в дозе 160–325 мг/сут. Длительная терапия аспирином в малых до-

зах улучшает прогноз у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Например, в Swedish Aspirin Low-Dose Trial применение аспирина в дозе 75 мг/сут у 1360 таких пациентов привело к снижению риска развития инсульта и смерти от любых причин на 18% ($p<0,02$). В исследовании Dutch TIA была сопоставлена эффективность аспирина в дозах 30 и 283 мг/сут у 3131 больного с малым инсультом/ТИА. По эффективности две дозы препарата существенно не различались. Таким образом, аспирин целесообразно использовать для длительной профилактики у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА [17, 21].

Результаты последних исследований продемонстрировали высокую частоту коронарного тромбоза у больных сердечной недостаточностью, умирающих внезапно или от прогрессирующего снижения насосной функции сердца. Кроме того, у 70% больных причиной сердечной недостаточности является коронарная болезнь сердца. Эти данные теоретически служат основанием для применения антитромботических препаратов у пациентов с нарушениями кровообращения. Однако поскольку у больных сердечной недостаточностью неишемической этиологии польза терапии аспирином не доказана, применение АСК не рекомендуется.

Артериальная гипертензия часто рассматривается как противопоказание к приему АСК, так как считается, что в этом случае ее назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. С другой стороны, основной причиной смерти больных артериальной гипертензией являются атеротромботические осложнения — инсульт и ИМ. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных артериальной гипертензией в условиях подобранной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска развития геморрагического инсульта [22]. При метаанализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 000 пациентов, страдавших и не страдавших артериальной гипертензией, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, а также риска нефатального ИМ и инсульта и суммарного риска основных сердечно-сосудистых осложнений. В подгруппе больных с артериальной гипертензией (29 исследований; $n=10\,600$) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов. Если у всех пациентов, включенных в метаанализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД — 4,1%. Таким образом, артериальная гипертензия является лишним доводом

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце



Уникальная низкодозовая комбинация
ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния
для первичной и вторичной профилактики
тромбообразования

Первая комбинация ацетилсалициловой
кислоты и гидроксида магния в России

Антацидный компонент препарата –
гидроксид магния, устраняет ulcerогенное
действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки –
75 мг и 150 мг, соответствующие
международным стандартам



в пользу назначения аспирина с целью длительной вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (2002), назначение АСК при отсутствии противопоказаний целесообразно всем больным ИБС. Общеизвестна также необходимость терапии АСК у больных с периферическим сосудистым поражением, церебральным атеросклерозом и сахарным диабетом. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2004), одной из основных терапевтических мер, обоснованно улучшающих прогноз у больных со стенокардией, является назначение АСК в дозе 75 мг всем больным при отсутствии противопоказаний (активное желудочно-кишечное кровотечение, аллергия или непереносимость АСК) [5, 23].

Безопасность терапии АСК

Доказанная необходимость проведения длительной антитромботической терапии у пациентов высокого риска вызывает вопросы о ее безопасности, что особенно касается АСК как наиболее часто назначаемого антитромботического средства. Связано это с тем, что прекращение приема антитромботических препаратов (в частности, АСК) у пациентов высокого риска приводит к увеличению числа сосудистых осложнений. Так, среди 1358 пациентов, госпитализированных с подозрением на ОКС, за 1 мес наблюдения комбинированный показатель смерть + ИМ составил 12,4% у принимавших АСК и 21,9% у прекративших прием [24]. Согласно данным другого исследования, у лиц, перенесших инсульт и прекративших прием АСК, риск возникновения повторного инсульта в течение 1 мес увеличился в 3 раза [25].

Однако в повседневной практике причина прекращения приема АСК у большинства больных — развитие побочных эффектов, в первую очередь воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Следует отметить, что, по данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны прежде всего с дозой препарата. Так, согласно метаанализу 31 рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, частота больших кровотечений составила у принимавших низкие дозы АСК (30–81 мг/сут) — менее 1%, средние (100–200 мг/сут) — 1,56% и высокие (283–1300 мг/сут) — более 5% [26]. В большинстве случаев причиной отмены АСК служат диспепсические явления — дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога (частота возникновения таких симптомов варьирует от 5,2 до 40%).

Были предприняты усилия, направленные на создание препаратов АСК, в минимальной степе-

ни воздействующих на ЖКТ. Первыми такими средствами стали препараты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока. Благодаря такому покрытию АСК всасывается в тонкой кишке, а не в желудке. Вместе с тем кишечнорастворимая оболочка существенно замедляет всасывание АСК и снижает ее биодоступность. Было установлено, что АСК с кишечнорастворимым покрытием в дозах менее 100 мг/сут в меньшей степени ингибирует синтез тромбоксана А₂ в тромбоцитах и, соответственно, может давать менее выраженный антиагрегантный эффект (особенно у лиц с избыточной массой тела) по сравнению с обычными препаратами. Кроме того, ряд авторов отметили образование эрозий и язв желудка даже при применении АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой [27–29].

Другим направлением стала разработка комбинированных лекарственных средств, сочетающих АСК с фармакологическими средствами, оказывающими защитное воздействие на слизистую оболочку желудка. Одним из таких препаратов является Кардиомагнил (Nucomed, Дания А/С), представляющий собой комбинацию АСК и невсасывающегося антацида — гидроксида магния. Известно, что гидроксид магния адсорбирует соляную кислоту, снижает протеолитическую активность желудочного сока и обволакивает слизистую оболочку желудка. Кроме того, имеются данные о том, что рассматриваемый антацид оказывает непосредственное цитопротективное воздействие. Проведенные контролируемые клинические исследования также свидетельствуют о том, что одновременный прием антацидов, содержащих гидроксид магния, предотвращает негативное воздействие АСК (в том числе в высоких дозировках) на слизистую оболочку желудка и уменьшает выраженность диспепсических явлений.

АСК в составе Кардиомагнила быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ. Установлено, что гидроксид магния в различных дозировках (в том числе в дозе, входящей в состав препарата Кардиомагнил) не влияет на абсорбцию АСК в желудке, равно как и на другие фармакокинетические показатели. Необходимо отметить, что гидроксид магния является также быстродействующим антацидом (в отличие, к примеру, от гидроксида алюминия) и оказывает протективное действие на слизистую оболочку желудка одновременно с воздействием на нее АСК [30–33].

Таким образом, Кардиомагнил является современным лекарственным средством, которое способно улучшить переносимость АСК, снизить частоту эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и тем самым повысить приверженность пациентов лечению.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. РМЖ 2003;11(19):1102—6.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилакт 2004;(2 Прил):1—36.
3. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003;(5):9—15.
4. Simoons M.L. Cardio-vascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:8—12.
5. Harrington R.A., Becker R.C., Ezekowitz M. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):513S—548S.
6. Tran H., Anand S.S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA 2004;292(15):1867—74.
7. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. Леч врач 2004;(7):66—70.
8. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. РМЖ 2003;11(5):275—81.
9. Chiang N., Bermudez E., Ridker P. et al. Aspirin triggers anti-inflammatory 15epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:15178—83.
10. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. Circulation 2000;101:1206—18.
11. Баркаган З.С. Мониторинг эффектов антитромботических средств — необходимое условие их рационального применения в клинической практике. В кн.: 1 Всероссийская научная конференция "Клиническая гемостазиология в сердечно-сосудистой хирургии". М.; 2003. с. 9—12.
12. Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях. РМЖ 2003;11(9):556—63.
13. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М., Реафарм; 2003.
14. Кокурина Е.В., Шальнова С.А., Калинина А.М., Бочкарева Е.В. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца: современный взгляд на проблему. Кардиоваск тер профилакт 2004;(6 Ч II):81—6.
15. Patrono C., Collier B., FitzGerald G.A. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:234—64.
16. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994;330:1287—94.
17. 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.
18. 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;2:349—60.
19. Лупанов В.П., Агеев Ф.Т. Стратегия ведения и лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца в стационаре и амбулаторных условиях. Сердце 2004;3(2):56—6.
20. Лагута П.С. Вопросы применения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике: эффективность и безопасность. РМЖ 2005;13(19):1241—5.
21. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. N Engl J Med 1991;325:1261—6.
22. 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 1998;351:1755—62.
23. 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;25:166—81.
24. Collet J.P., Montalescot G., Blanchet B. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation 2004;110:2361—7.
25. Diener H.C., Cunha L., Forbes C. et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143(1—2):1 13.
26. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomized controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 1999;353:2179—84.
27. 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—8.
28. 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.
29. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic complications of anti-coagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):287S 310S.
30. Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J. et al. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo. Hepatogastroenterology 1998;45:2443—6.
31. Gohary O.M., Din K., Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats. Bull Chim Farm 1996;135:421—8.
32. Mach T. In vivo and vitro study of prostaglandins E2 and I2 participation in protective function of antacids on gastric mucosa [in Polish]. Folia Med Cracov 1992; 33:37—51.
33. 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.