Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата

В.В. Рафальский*, А.В. Крикова, А.Н. Багликов

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Росздрава. Смоленск, Россия

Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid as an anti-thrombotic agent

V.V. Rafalsky*, A.V. Krikova, A.N. Baglikov

Smolensk state Medical Academy. Smolensk, Russia

В настоящее время ацетилсалициловую кислоту (АСК) используют для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Как профилактическое средство АСК имеет фармакокинетические и фармакодинамические особенности, которые зависят от вида лекарственной формы препарата. Максимальная эффективность АСК наблюдается при назначении низких доз – 75-150 мг/сут. Основной нежелательной реакцией (НР) АСК, применяемой для профилактики, является гастротоксичность. Пути профилактики последней служат: использование низких доз АСК, учет факторов риска со стороны пациента и выбор оптимальной лекарственной формы. Для лечения и профилактики НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оправдано применение ингибиторов протонной помпы. Прием АСК в комбинации с антацидами не снижает гастротоксичность АСК. При длительном применении кишечнорастворимых форм АСК реже отмечаются эрозивно-язвенные поражения слизистой верхних отделов ЖКТ, развитие изжоги, болевого синдрома, чем при применении обычного АСК.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания.

Currently, acetylsalicylic acid (ASA) is one of the main medications in cardiovascular prevention. Preventive ASA therapy has some specific pharmacokinetic and pharmacodynamic features, also depending on the medication form. The maximal ASA effectiveness is observed for low doses of 75-150 mg/d. The main adverse effect (AE) of preventive ASA therapy is gastro-toxicity, which could be reduced by prescribing low ASA doses, being aware of other risk factors, and choosing optimal medication forms. Gastro-intestinal (GI) AE could also be prevented and treated with proton pump inhibitors, while antacids do not reduce ASA gastro-toxicity. Comparing to standard ASA forms, intestine-soluble forms are characterised by lower risk of gastric ulcers and erosions, heartburn, and pain symptoms.

Key words: Acetylsalicylic acid, prevention, cardiovascular disease.

Одним из важнейших направлений современной кардиологии является первичная и вторичная профилактика риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Широкое внедрение первичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) в развитых странах позволило значительно снизить смертность от коронарных причин за последние десятилетия [9,12]. Одним из самых эффективных подходов в профилактике ССО является применение антитромбоцитарных препаратов (АТП). Возможность использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) как АТП впервые была сформулирована Дж. Вейном в 1971г, а первые сообщения о клиническом подтверждении

этой гипотезы были опубликованы в 70-х годах прошлого века.

В 1994г был опубликован мета-анализ, подготовленный международной группой ученых, известной как Antithrombotic Trialists' Collaboration, оценивший результаты 145 рандомизированных, клинических исследований (РКИ). Этот анализ убедительно показал, что АСК достоверно снижает риск рецидивов ССО у лиц, перенесших в прошлом инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ), а также страдающих другой сердечно-сосудистой патологией (стенокардия, мерцательная аритмия, хирургические сосудистые заболевания и др.). Позднее подобный мета-анализ был выпол-

© Коллектив авторов, 2009
E-mail: v.rafalskiy@mail.ru
Тел.: 8 (4812)-68 18 11
Факс: 8 (4812)-31 53 10

[Рафальский В.В. (*контактное лицо) – профессор кафедры экономики и управления фармации; Крикова А.В. – заведующая этой кафедры, Багликов А.Н. – аспирант].

нен повторно и объединил результаты уже 287 РКИ с участием 135 тыс. пациентов [2].

Настоящая публикация касается некоторых особенностей клинической фармакологии АСК (Аспирин), используемой в качестве АТП. Это связано с фармакокинетикой, фармакодинамикой препарата и свойствами, обусловленными длительным применением АСК. Продолжительный прием АСК предопределяет более высокий риск развития нежелательных реакций (НР). Необходимо отметить, что при длительном приеме АСК резко возрастает значение приверженности пациентов лечению, в связи с необходимостью принимать препарат в течение многих лет, а часто пожизненно. Профилактический прием АСК имеет свою психологическую специфику, когда для пациента прием препарата не связан с сиюминутным улучшением состояния здоровья или повышением качества жизни (КЖ), особенно при первичной профилактике. Таким образом, усилия, направленные на снижение риска НР, повышение переносимости и комплаентности к АСК, являются ключевыми для реализации профилактического действия препарата.

Особенности фармакодинамики АСК как АТП

Действие АСК – представителя класса нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), реализуется благодаря неселективному ингибированию циклооксигеназы (ЦОГ). Реализация антитромбоцитарного эффекта АСК имеет несколько уникальных особенностей. Прежде всего, существенное значение приобретает тот факт, что ЦОГ1 в тромбоцитах ингибируется необратимо, т. к. безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать этот фермент *de novo*. Это означает, что после контакта ЦОГ1 тромбоцитов с АСК, продукция тромбоксана A_2 (TxA_2) становится невозможной в течение всего времени их циркуляции, которое в целом составляет ~ 10 сут. Клетки эндотелия кровеносных сосудов, содержащие в отличие от тромбоцитов ядра, способны ресинтезировать ЦОГ, инактивированную АСК. Поэтому действие АСК на эндотелиальные клетки менее продолжительно, чем соответствующее действие на тромбоциты.

При назначении АСК в качестве АТП, реализуется дозозависимая селективность АСК в отношении ЦОГ тромбоцитов. При использовании низких доз (в среднем < 300 мг/сут.), ингибируется в основном ЦОГ1 тромбоцитов и снижается синтез TxA_2 , который играет ключевую роль в агрегации тромбоцитов (АТр), в то время как подавление ЦОГ1 в других тканях и органах остается минимальным. Такая селективность объясняется двумя фактами. Во-первых, в клетках, содержащих ядро, происходит замещение ЦОГ1 путем ресинтеза, во-вторых, концентрация АСК в системном кровотоке существенно ниже, чем

Таблица 1

Влияние дозы АСК на риск ССО

Доза АСК, мг/сут.	Снижение риска ССО, %
500-1500	19
160-325	26
75-150	32
<75	13

в системе портальной вены, где происходит взаимодействие АСК и ЦОГ1 тромбоцитов.

Еще одним фактом, объясняющим дозозависимость антитромботического эффекта АСК, служит усиление ингибирования ЦОГ2, прежде всего в эндотелии сосудов, при дозах АСК > 300 мг/сут. Это, в свою очередь, влечет за собой снижение синтеза простагландина I_2 , который обладает способностью подавлять АТр. В связи с чем, нецелесообразно использовать АСК в профилактических целях в дозе > 300 мг/сут., т. к. это сопровождается снижением антитромбоцитарного эффекта.

Клиническим подтверждением нелинейной фармакодинамики АСК стали результаты мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором отдельно анализировали эффективность АСК в разных дозах. Показано, что назначение низких доз АСК (75-150 мг/сут.) для длительной терапии сопровождается высоким эффектом, одновременно снижение или повышение дозы препарата приводит к уменьшению эффекта [2] (таблица 1).

Таким образом, соблюдение оптимальных дозировок АСК (75-150 мг/сут.) при антитромбоцитарной терапии, не только способ минимизации дозозависимых НР, но условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта [11].

Особенности фармакокинетики АСК как АТП

При обсуждении особенностей фармакокинетики АСК как АТП необходимо, прежде всего, иметь в виду, что собственно антитромботическим действием обладает молекула АСК, а не ее метаболиты, в частности, салициловая кислота (СК). В то время как противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее действия оказывает преимущественно СК – основной метаболит АСК [6,21].

При приеме АСК *per os* абсорбция препарата приближается к 100%, однако биодоступность (доля препарата, достигающего системного кровотока) АСК составляет 50-68%. Во время абсорбции в системе воротной вены и в печени АСК подвергается пресистемному метаболизму – гидролизу [1]. Часть АСК, попавшая в системный кровоток, быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови, поэтому $T_{1/2}$ (период полувыведения) АСК короткий – не более 15-20 мин, $T_{1/2}$ СК более длительный, при приеме небольших доз $T_{1/2}$ составляет 2-3 ч [27]. Необходимо отметить, что фармакокинетические параметры салицилатов могут меняться в зависимости от дозы,

Таблица 2

Сравнение основных фармакокинетических показателей АСК и СК при приеме АСК в низких дозах (80 мг/сут.), адаптировано по [8]

Показатель	АСК	СК
С _{max} (мкг/мл)	0,89-0,99	3,54-4,18
T _{max} (час)	0,5	0,87-1,5
AUC (мкг·час/мл)	0,73-0,98	12,2-13,15
T _{1/2} (час)	0,3-0,4	2,0-2,1

Примечание: С_{max} – максимальная концентрация препарата в плазме, T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме, AUC – величина площади под фармакокинетической кривой (кривой концентрации препарата в плазме), T_{1/2} – период полувыведения.

поэтому особый интерес представляют немногочисленные фармакокинетические исследования АСК, назначаемой в низких дозах (таблица 2).

Время достижения пиковой концентрации (T_{max}) АСК после приема препарата в дозе 80 мг составляет 0,5 ч, пиковая концентрация (С_{max}) – 0,87-0,99 мкг/мл, T_{1/2} – 0,3-0,4 ч. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) АСК – 0,73-0,98 мкг·час/мл, что в 10-15 раз меньше, чем аналогичный параметр у СК [8].

Существуют некоторые отличия в фармакокинетике различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами АСК (КРА). Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении T_{max} (3,25 ч) и T_{1/2} (0,65 ч) для КРА. Напротив, С_{max} КР формы АСК ниже, чем при применении обычного АСК (0,17 мкг/мл) [7,28]. В связи с такими особенностями фармакокинетики, КР форму АСК рационально использовать только для профилактики ССО [29].

В целом фармакокинетика АСК достаточно вариабельна – отличия в величине фармакокинетических показателей при приеме дозы АСК 80 мг у здоровых добровольцев для отдельных параметров могут достигать 36% [8,27].

В настоящее время не существует единого мнения о терапевтической антиагрегационной концентрации АСК в крови. Ингибирование ЦОГ под действием АСК носит необратимый характер, поэтому для проявления антиагрегационного эффекта АСК существенны как ее концентрация в плазме крови, так и профиль концентрации [1]. Вероятно, величина С_{max} АСК не является основным фактором, предопределяющим антиромботический эффект. Есть данные, позволяющие предполагать, что с величиной антиромботического эффекта наиболее тесно коррелирует величина AUC. Причем, при снижении AUC ниже определенного уровня, антиагрегационный эффект АСК снижается резко, ступенчато. Для дозы АСК 80 мг/сут. пороговым уровнем AUC является 0,8 мкг·час/мл [8].

Принимая во внимание, что антиромботическим действием обладает АСК, а не его метаболиты, и тот факт, что большая часть АСК гидролизуетя до поступления в системный кровоток, предполагают, что ацетилирование ЦОГ1 тромбоцитов при приеме АСК происходит преимущественно в системе портальной вены, т. е. АСК подвергается пресистемному метаболизму [30]. В исследованиях на животных показано, что AUC для концентрации АСК в системе портальной вены в 2 раза выше, чем для системного кровотока [10].

Это, вероятно, лежит в основе одного из интересных феноменов, связанных с приемом КР форм АСК. Спустя час после приема КРА происходит выраженное подавление синтеза ТхА₂, в то время как АСК неопределялась в системном кровотоке. Определяемые уровни АСК обнаруживают, как правило, через 1 ч или позднее. Существует предположение, что в связи с более низкой скоростью всасывания КРА, в течение первого часа весь всосавшийся в кишечнике АСК подвергается пресистемному гидролизу, не достигая системного кровотока. Однако, несмотря на отсутствие АСК в системном кровотоке, антиромботический эффект развивается, т. к. всосавшийся АСК оказывает ингибирующее действие на ЦОГ1 тромбоцитов в системе портальной вены. Спустя час после приема КРА скорость всасывания АСК из кишечника превышает скорость пресистемного гидролиза, и АСК определяется в системном кровотоке [5,27,30].

Отличительные черты безопасности АСК при длительном применении

Несмотря на антиромботическое действие, АСК очень редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями гемостаза, например гемофилией [29]. Наиболее частой НР, связанной с приемом АСК, является гастротоксичность – НПВС-гастропатия. Жалобы со стороны ЖКТ (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигатрии и др.) при длительном приеме АСК могут наблюдаться у 25% больных и в 5-10% случаев могут стать причиной отмены препарата [26]. Более опасной формой НПВС-гастропатии при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение, при приеме низких доз АСК частота подобных НР составляет 2-3% [32].

В настоящее время описано несколько механизмов развития НПВС-гастропатии, причем, традиционно, ключевое место отводится системному действию НПВС, проявляющемуся в ингибировании ЦОГ1 слизистой желудка с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов E₂ и простаглицлинов I₂, – основных защитных резервов слизистой желудка [23,31]. Однако в последние годы накоплена информация о большом значении местного действия АСК на слизистую оболочку желудка. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток [36].

Таблица 3

Систематические обзоры и мета-анализы исследований, сравнивающих безопасность разных лекарственных форм АСК для профилактического применения [17]

Мета-анализ	Основные результаты
Rodriguez LG, 2001	ОР развития реакций со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме обычной АСК, КРА и АСК с антацидами составляет 2,6, 2,4 и 5,3, соответственно
Banoob D, 2002	Использование КР Аспирина сопровождается меньшим повреждением слизистой по сравнению с обычным или буферным Аспирином
Walker J, 2007	Не найдено клинических преимуществ по снижению частоты кровотечений или язвообразования при использовании КР Аспирина, в то же время достоверно показано преимущество КР Аспирина в эндоскопических исследованиях

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВС-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска (ФР) гастропатии, назанченные ингибиторы протонной помпы (ИПП) и особых лекарственных форм.

Важной чертой гастротоксичности АСК является ее дозозависимость, во всяком случае, в диапазоне 30-1300 мг/сут. [18,32]. В связи с чем, наиболее эффективным способом ее профилактики, служит применение минимальной эффективной дозы АСК. Как было показано выше, для целей профилактики ССО эта доза составляет 75-150 мг/сут. АСК [33].

Определение ФР развития НПВС-гастропатии является одним из самых простых и, одновременно, эффективных профилактических мер ее возникновения при длительном приеме АСК. К ФР развития НПВС-гастропатии традиционно относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст > 60 лет, инфицирование *Helicobacter pylori*, лиц, принимающих препараты, усиливающие гастротоксичность Аспирина: глюкокортикоиды (ГК), антикоагулянты, НПВС [4,14]. Возможно, ФР НПВС-гастропатии, актуальные при назначении высоких доз АСК, не применимы для Аспирина, назначаемого в низких дозах. Во всяком случае, существуют работы, в которых не подтверждается значение таких ФР как инфицирование *Helicobacter pylori* и пожилой возраст пациентов [19].

В качестве фармакологической коррекции неблагоприятного воздействия АСК на слизистую желудка рассматривались несколько групп препаратов: гастроцитопротекторы (Мизопростол и др. синтетические аналоги простагландина Е), антисекреторные препараты (ИПП, антагонисты H₂ гистаминовых рецепторов, антациды). Однако в настоящее время единственной группой, рекомендуемой для профилактики и терапии НПВС-гастропатии, являются ИПП. Назначение в течение 26 нед Эзомепразола в дозе 20 мг/сут. совместно с АСК снижает риск развития язв желудка и 12-перстной кишки с 5,4% до 1,6% [37].

Лекарственные формы АСК для профилактического применения

Как указывалось выше, необходимость длительного приема АСК для профилактики ССО, предъявляет особые требования к безопасности и переносимости препарата. Одним из возможных путей, направленных на достижение этой цели, рассматривают разработку особых лекарственных форм АСК. Фармацевтическая промышленность предлагает 3 варианта модификации лекарственных форм АСК для профилактического применения: обычные таблетки, содержащие низкие дозы АСК, КР таблетки АСК (Аспирин-Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия) и комбинированные препараты АСК с антацидами, так называемые, буферизованные формы (БФ) АСК (Кардиомагнил, Никомед, Дания).

Идея использовать антациды для снижения кислотности желудочного содержимого возникла достаточно давно – в начале 60-х годов прошлого века, прежде всего для повышения переносимости АСК как противовоспалительного средства, когда предполагалось назначение АСК в достаточно больших дозах (> 1,5 г/сут.) и в течение длительного периода времени. В подобных препаратах содержалось достаточно большое количество веществ, снижающих кислотность желудочного содержимого: 150-220 мг гидроокиси алюминия или магния, карбоната кальция или окиси магния [3]. Такое количество веществ, снижающих кислотность, сопоставимо с их содержанием в современных антацидах, например, в препарате алгелдрат+магния гидроксид содержание гидроксида магния составляет 400-600 мг [3]. Тем не менее, целесообразность использования антацидов совместно с высокими дозами АСК, до сих пор вызывает сомнения.

Следует обратить внимание на то, что механический перенос концепции защиты слизистой желудка с помощью антацидов для повышения безопасности низкодозовой АСК оказался несостоятельным. Очевидно, это связано с тем, что снижение дозы антацидов параллельно с дозой АСК (содержание гидроокиси магния 15-30 мг) приводит к клинически незначимому изменению желудочной кислотности.

При клиническом изучении, формы АСК, содержащие антациды, не продемонстрировали никаких преимуществ перед обычными формами АСК. Более того, в ряде исследований показано, что частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении подобных форм повышается [22].

КР форма Аспирин (КРА) покрыта оболочкой, в состав которой входят целлюлоза, силикон и другие компоненты, позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок. Таким образом, устраняется местный повреждающий эффект АСК на слизистую желудка [22].

Сравнение безопасности разных форм АСК в одном из мета-анализов показало, что относительный риск (ОР) развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме обычного АСК, КРА и АСК с антацидами составил 2,6 [95% ДИ (доверительный интервал) – 2,3-2,9], 2,4 [95% ДИ – 1,9-2,9] и 5,3 [95% ДИ – 3,0-9,2], соответственно [17]. Косвенным подтверждением нерациональности назначения комбинации “низкодозовый АСК + антацид”, является тот факт, что ни один подобный препарат не прошел регистрацию в FDA (Food and Drug Administration USA).

В литературе много публикаций, посвященных изучению безопасности КРА, которые целесообразно разделить на исследования с использованием эндоскопической и клинической оценки. Характерно, что при эндоскопической оценке, определяется достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при применении КРА по сравнению с обычной АСК [13,15,20]. Например, в рандомизированном, двойном слепом, 12-недельном исследовании пациенты получали плацебо (n=321) или 81 мг/сут. КРА (n=387). Частота развития язв ЖКТ к концу наблюдения не отличалась в группе плацебо и КРА – 6% и 7%, соответственно [25].

В исследованиях с клинической оценкой исходов терапии подобные изменения, как правило, не были статистически достоверными [34,35]. В трех опубликованных мета-анализах в настоящее время также были выявлены разнонаправленные данные (таблица 3).

Вероятно, такие различия в результатах, полученных в исследованиях разных типов, объясняются тем, что в подавляющем большинстве клинические исследования планируются для выявления эффективности, а не безопасности и переносимости. В связи с этим, недостаточно активно используются инструменты для опреде-

ления НР и оценки КЖ. При проведении клинических исследований, пациенты не всегда сообщают о развитии НР, а врачи-исследователи не всегда регистрируют нетяжелые НР. Также можно предположить, что в ходе клинических исследований без эндоскопической оценки, не учитываются эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, не сопровождающиеся клинической симптоматикой, или такая клиническая картина носит невыраженный характер.

В связи с этим, особенный интерес представляют исследования, спланированные для изучения безопасности и переносимости различных лекарственных форм АСК. В многоцентровом, проспективном, эпидемиологическом исследовании с участием 577 врачей из разных регионов Германии, была изучена безопасность КРА [16,24]. В исследование были включены 1156 пациентов, изначально получавших КРА для профилактики ССО, и 1570 пациентов, которые изначально получали обычный АСК, а затем были переведены на прием КРА. Пациенты наблюдались в клинике через 3 мес, 1 и 2 года после назначения КРА. Отличительной особенностью данного исследования было то, что фиксировались не только “большие” (кровотечения из ЖКТ), но “малые” (изжога, диспепсия) НР, которые определяют переносимость препарата и существенно влияют на КЖ пациентов.

В ходе исследования было установлено снижение частоты развития НР после замены обычного АСК на КРА. К началу исследования 37,6% пациентов жаловались на изжогу. Во время исследования доля пациентов, жаловавшихся на изжогу, достоверно снизилась с 37,5% до 19,1% после 3-месячного приема КРА и до 10,5% после 2 лет терапии. Также уменьшилась степень тяжести изжоги. Если в начале исследования 3,3% пациентов имели тяжелую и 13,7% среднетяжелую форму изжоги, то к концу исследования такие формы отсутствовали.

При приеме КРА было констатировано достоверное снижение распространенности чувства переполнения / наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 мес. терапии, и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения.

Таким образом, был выявлен факт, очень важный при длительном использовании АСК – более хорошая переносимость КРА по сравнению с обычной формой АСК. Вопросы переносимости, изменения КЖ пациентов являются критическими для соблюдения приверженности длительному приему препарата и, в итоге, для достижения целей антитромбоцитарной терапии.

Литература

- 1 Румянцева Д.О., Кокурина Е.В., Байбуртский Ф.С. Клиническая фармакокинетика и метаболизм ацетилсалициловой кислоты. Современное состояние проблемы. Экспер клин фармакол 1998; 61: 76-80.
- 2 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.
- 3 Drug facts and compariton, 2007 Edition. St. Louis Missouri, USA, Wolter Kluwer Health, 2007.
- 4 Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. Gastroenterology 1999; 116: 1305-9.
- 5 Ali M, McDonald JW, Thiessen JJ, Coates PE. Plasma acetylsalicylate and salicylate and platelet cyclooxygenase activity following plain and enteric-coated aspirin. Stroke 1980; 11: 9-13.
- 6 Angiolillo DJ, Kastrati A, Simon DI. Clinical guide to the use of antithrombotic drugs in coronary artery disease. London, Informa Healthcare, 2008.
- 7 Bae SK, Seo KA, Jung EJ, et al. Determination of acetylsalicylic acid and its major metabolite, salicylic acid, in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study of Astrix in Korean healthy volunteers. Biomed Chromatogr 2008; 22: 590-5.
- 8 Benedek I, Joshi A, Pieniaszek H, et al. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. J Clin Pharmacol 1995; 35: 1181-6.
- 9 Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, et al. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. Eur Heart J 2009; 30: 1046-56.
- 10 Bochner F, Siebert DM, Rodgers SE, et al. Measurement of aspirin concentrations in portal and systemic blood in pigs: effect on platelet aggregation, thromboxane and prostacyclin production. Thromb Haemost 1989; 61: 211-6.
- 11 Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review. JAMA 2007; 297: 2018-24.
- 12 Capewell S, O'Flaherty M, Ford ES, Critchley JA. Potential reductions in United States coronary heart disease mortality by treating more patients. Am J Cardiol 2009; 103: 1703-9.
- 13 Cole H, Liew, Murray, Hawkey, Heptinstall. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1999; 13: 187-93.
- 14 Cullen DJ, Hawkey GM, Greenwood DC, et al. Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1997; 41: 459-62.
- 15 Dammann B, Wolf. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1999; 13: 1109-14.
- 16 Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft fr Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92: 501-21.
- 17 Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 563-71.
- 18 Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. Circulation 2007; 115: 3156-64.
- 19 Hart J, Hawkey CJ, Lanas A, et al. Predictors of gastroduodenal erosions in patients taking low-dose aspirin. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:815-22.
- 20 Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 77-83.
- 21 Higgs GA, Salmon JA, Henderson B, Vane JR. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. Proc Nat Acad Scien USA 1987; 84: 1417-20.
- 22 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413-6.
- 23 Konturek SJ. Mechanisms of gastroprotection. Scand J Gastroenterol Suppl 1990; 174: 15-28.
- 24 Kubler W, Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. Z Kardiol 2005; 93: 66-73.
- 25 Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 897-908.
- 26 Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. Dig Liver Dis 2001; 33 Suppl 2: S29-34.
- 27 Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. Br J Clin Pharmacol 1980; 10 Suppl 2: 285S-90.
- 28 Montgomery PR, Sitar DS. Acetylsalicylic acid metabolites in blood and urine after plain and enteric-coated tablets. Biopharm Drug Dispos 1986; 7: 21-5.
- 29 Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 199S-233.
- 30 Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. N Engl J Med 1984; 311: 1206-11.
- 31 Rainsford KD, Willis C. Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by antiinflammatory drugs to their effects on prostaglandin production. Dig Dis Sci 1982; 27: 624-35.
- 32 Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 219-26.
- 33 Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005; 95: 1218-22.
- 34 Sullivan JL. Gastric safety and enteric-coated aspirin. Lancet 1997; 349: 431-2.
- 35 Takada M, Fukumoto K, Shibakawa M. Concomitant use of buffered and enteric-coated low-dose aspirin products and antisecretory drugs. J Clin Pharm Ther 2004; 29: 183-7.
- 36 Tarnawski A, Stachura J, Gergely H, Hollander D. Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat. Eur J Clin Invest 1990; 20: 432-40.
- 37 Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2465-73.

Поступила 17/09-2009