

## **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В НИЗКИХ ДОЗАХ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Авторы: Савустьяненко А.В. - доцент кафедры фармакологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького**

Ацетилсалициловая кислота является лекарственным средством, которое в малых дозах проявляет выраженный антиагрегантный эффект. Для длительных режимов тромбопрофилактики данный препарат назначают в дозах 75–100 мг 1 раз в день; при необходимости быстрого достижения антитромботического эффекта (например, при острых коронарных синдромах) нагрузочная доза должна составить 160–200 мг. Ацетилсалициловая кислота эффективна для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений: ее прием позволяет предотвратить не менее 10–20 фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в расчете на 1000 пациентов, пролеченных в течение 1 года. В то же время препарат не эффективен для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также у пациентов с сахарным диабетом и болезнью периферических артерий. При назначении с целью вторичной профилактики соотношение «выгоды/риски» отчетливо смещено в сторону выгод. Для повышения комплаенса к лечению ацетилсалициловой кислотой необходимо улучшать информированность пациентов об их заболевании и проводимом лечении, а также врачей о целесообразности проведения подобной терапии. Возможно использование вспомогательных средств, таких как «интеллектуальные» коробочки для лекарств. Прекращение приема ацетилсалициловой кислоты наблюдается реже, если пациентам с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта одновременно назначают ингибиторы протонной помпы.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, низкая доза, профилактика, сердечно-сосудистые осложнения.

Дошедшие до нас исторические источники свидетельствуют о том, что еще греческий врач Гиппократ использовал листья ивы для лечения лихорадки и болевых синдромов. В последующем же было обнаружено, что в коре ивы содержится большое количество салицина — гликозида салициловой кислоты, который и был ответственен за наблюдаемый лечебный эффект. Широкое применение салицилатов естественным образом выявило их основной побочный эффект — повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что указывало на необходимость их химической модификации с целью улучшения профиля безопасности [1, 2].

Важным шагом в таком направлении стал синтез ацетилсалициловой кислоты, впервые осуществленный французским химиком Charles F. Gerhardt. Недостатком его метода было то, что конечный продукт был нестабилен и в нем содержались примеси. Чуть позже, в 1897 г., немецкий химик Felix Hoffmann, работавший в Bayer, предложил лучший метод синтеза ацетилсалициловой кислоты, что позволило в 1899 г. выпустить данный препарат на фармацевтический рынок [1, 2].

В результате многолетнего опыта применения ацетилсалициловой кислоты с лечебной целью стало ясно, что, помимо жаропонижающего, обезболивающего, противовоспалительного действия, препарат обладает также антиагрегантной активностью, что может быть использовано для профилактики тромбозов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Примечательным стало и то, что для проявления

антиагрегантной активности требуются более низкие, чем обычно, дозы препарата, что положительно сказывается на его профиле безопасности.

С учетом вышеизложенного цель настоящего обзора сводится к тому, чтобы осветить современные аспекты применения ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (НД) для профилактики тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Фармакологические особенности ацетилсалициловой кислоты НД и режимы дозирования.

После перорального приема ацетилсалициловая кислота быстро абсорбируется в желудке и верхних отделах тонкого кишечника. При использовании обычных (не покрытых оболочкой) таблеток ацетилсалициловой кислоты максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–40 мин. Препарат впервые контактирует с тромбоцитами в портальном кровотоке, где его концентрация выше (проходя через печень, ацетилсалициловая кислота частично разрушается до салициловой кислоты), что способствует развитию выраженного антиагрегантного эффекта, в то время как остальные органы затрагиваются в меньшей степени [3, 4].

Если механизм противовоспалительного действия ацетилсалициловой кислоты связан с ингибированием циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в месте воспаления, то его антиагрегантное действие обусловлено ингибированием циклооксигеназы 1-го типа (ЦОГ-1) в тромбоцитах. Как следствие, в тромбоцитах уменьшается содержание тромбоксана А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>) — одного из основных факторов, запускающих агрегацию тромбоцитов. Было выяснено, что для ингибирования ЦОГ-2 необходимы более высокие уровни ацетилсалициловой кислоты по сравнению с теми, которые необходимы для ингибирования ЦОГ-1. Это по крайней мере отчасти объясняет тот факт, что для достижения противовоспалительного эффекта нужны более высокие дозы ацетилсалициловой кислоты, а для достижения антиагрегантного действия достаточно более низких доз [3, 5, 6].

Было показано, что время полувыведения препарата из плазмы крови крайне мало и составляет 15–20 мин. Тем не менее хорошо известны рекомендации назначать ацетилсалициловую кислоту в низких дозах 1 раз в сутки, чего достаточно для проявления ее антиагрегантных свойств. Наблюдаемый феномен объясняется тем, что препарат необратимо ингибирует ЦОГ-1 в тромбоцитах. Как известно, тромбоциты являются безъядерными клетками, то есть не имеют ДНК, и, соответственно, не могут синтезировать новые количества функциональной ЦОГ-1. Следовательно, развиваемый ацетилсалициловой кислотой фармакологический эффект — ингибирование ЦОГ-1 — длится в течение всей жизни тромбоцитов и устраняется лишь с выходом из костного мозга больших количеств новых клеток с функциональными ЦОГ-1. В этих условиях для поддержания антиагрегантного эффекта ацетилсалициловую кислоту достаточно назначать в малых дозах 1 раз в день [3, 4, 7].

Учитывая способность ацетилсалициловой кислоты повреждать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, врачи настоятельно рекомендуют использовать низшую дозу данного препарата, в отношении которой было доказано, что она эффективна в данном клиническом случае. В частности, для длительной профилактики тромбозов у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений рекомендуют использовать дозу 75–100 мг 1 раз в день. В случаях, когда требуется получить немедленный антитромботический эффект (например, при острых коронарных синдромах

или остром ишемическом инсульте), нагрузочная доза препарата должна составить 160–200 мг [3].

Результаты метаанализов применения ацетилсалициловой кислоты НД у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и последствия прекращения подобной терапии

В 2002 г. научное сотрудничество Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовало результаты метаанализа, цель которого сводилась к тому, чтобы выяснить, способна ли антиагрегантная терапия (разные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту) предотвращать развитие «серьезных сосудистых осложнений» (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть) у пациентов с высоким риском развития этих осложнений [8]. В метаанализ было включено 287 рандомизированных исследований (опубликованных до сентября 1997 г.), в рамках которых у 135 000 пациентов антиагрегантную терапию сравнивали с контролем, а у 77 000 пациентов сравнивали различные режимы антиагрегантной терапии между собой.

В результате было выяснено, что назначение антиагрегантной терапии приводило к снижению риска развития всех серьезных сосудистых осложнений на 25 %. Эта цифра представляет собой композит 34% снижения риска развития нефатального инфаркта миокарда, 25% снижения риска развития нефатального инсульта и снижения на 1/6 риска смерти от сосудистых причин. Абсолютное снижение риска развития серьезных сосудистых осложнений составило:

- 36 пациентов в расчете на 1000 пациентов, пролеченных в течение 2 лет (при наличии инфаркта миокарда в анамнезе);
- 38/1000 пациентов, пролеченных в течение 1 месяца (при наличии острого инфаркта миокарда);
- 36/1000 пациентов, пролеченных в течение 2 лет (при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки);
- 9/1000 пациентов, пролеченных в течение 3 недель (при наличии острого инсульта);
- 22/1000 пациентов, пролеченных в течение 2 лет (среди других пациентов с высоким риском; причем результаты были достоверны даже при анализе заболеваний по отдельности: стабильная стенокардия ( $p = 0,0005$ ), болезнь периферических артерий ( $p = 0,004$ ), фибрилляция предсердий ( $p = 0,01$ )).

Авторы метаанализа отмечают, что аспирин был наиболее хорошо изученным антиагрегантным средством, и дозы 75–100 мг/день были не менее эффективны, чем более высокие ежедневные дозы.

С учетом того, что антиагрегантная терапия (разные препараты) действительно снижает риск развития тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникла необходимость выяснить, каков вклад в эти результаты непосредственно ацетилсалициловой кислоты.

В связи с этим в 2005 г. был опубликован обзор, в котором результаты вышеупомянутого исследования Antithrombotic Trialists' Collaboration были пересчитаны для ацетилсалициловой кислоты [3].

Было выяснено, что прием ацетилсалициловой кислоты позволяет предотвратить не менее 10–20 фатальных и нефатальных сосудистых осложнений в расчете на каждую 1000 пациентов, пролеченных в течение 1 года.

В 2010 г. был опубликован крупный обзор [1], в который были включены результаты всех метаанализов, посвященных ацетилсалициловой кислоте и подписанных в Medline в период с января 2007 по март 2010 г. В общей сложности потенциально релевантных метаанализов оказалось 21, из которых 12 было включено в обзор. На их основе была построена сводная таблица, отражающая эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты при профилактике тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также при лечении ряда других заболеваний (табл. 1). Данные в таблице представлены в виде показателя NNT (number needed to treat) — количества пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы у одного из них зафиксировать оцениваемый эффект (например, предотвращение развития инфаркта миокарда и т.д.).

*Таблица 1. Количество пациентов, которых нужно пролечить, чтобы получить оцениваемый эффект (по данным метаанализов исследований ацетилсалициловой кислоты по сравнению с контролем) [1]*

Цель назначения ацетилсалициловой кислоты	Относительный риск (ОР) развития осложнений (95% доверительный интервал)	Частота развития осложнений в группе с ацетилсалициловой кислотой, %	Частота развития осложнений в контрольной группе, %	NNT (95% доверительный интервал)
<b>Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний</b>				
Первичная профилактика нефатального инфаркта миокарда	0,77 (0,67–0,89)	0,18 в год	0,23 в год	1891 (1318–3953) в год
Вторичная профилактика нефатального инфаркта миокарда	0,69 (0,60–0,80)	6,7 в год	8,2 в год	40 (31–61) в год
Первичная профилактика инсульта	0,95 (0,85–1,06)	0,20 в год	0,21 в год	Нет достоверных улучшений
Вторичная профилактика инсульта	0,81 (0,71–0,92)	2,08 в год	2,54 в год	208 (136–493) в год
Крупные желудочно-кишечные и экстракраниальные кровотечения в ходе первичной профилактики	1,54 (1,30–1,82)	0,10 в год	0,08 в год	2315 (1525–4167) в год
Крупные желудочно-кишечные и экстракраниальные кровотечения в ходе вторичной профилактики	2,69 (1,25–5,76)	0,17 в год	0,07 в год	846 (301–5715) в год
<b>Пациенты с болезнью периферических сосудов</b>				
Крупные сердечно-сосудистые осложнения	0,88 (0,76–1,04)	8,9 (от 10 дней до 6,7 года)	11,0 (от 10 дней до 6,7 года)	Нет достоверных улучшений
Нефатальный инсульт	0,66 (0,47–0,94)	2,1 (от 10 дней до 6,7 года)	3,1 (от 10 дней до 6,7 года)	95 (61–538) (от 10 дней до 6,7 года)
Пациенты с диабетом				
Крупные сердечно-сосудистые осложнения	0,90 (0,81–1,00)	12,5 (3–10 лет)	13,7 (3–10 лет)	Нет достоверных улучшений
<b>Пациенты с преэклампсией</b>				
Риск преэклампсии	0,90 (0,84–0,97)	7,9 во время беременности	8,7 во время беременности	115 (72–384) во время беременности
<b>Пациенты с колоректальной аденомой</b>				
Профилактика любой аденомы	0,83 (0,72–0,96)	32,9 более 33 месяцев	36,7 более 33 месяцев	17 (10–69) более 33 месяцев
Профилактика аденом поздних стадий	0,72 (0,57–0,90)	8,7 более 33 месяцев	11,9 более 33 месяцев	31 (20–85) более 33 месяцев

Авторы обзора сообщают, что метаанализы, выполненные в последние годы, указывают на выраженную эффективность терапии ацетилсалициловой кислотой при целом ряде клинических состояний. В частности, результаты этих метаанализов подтверждают

целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты для вторичной профилактики тромбозов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Вместе с тем накопленных доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать применение ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики тромбозов при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также пациентам с сахарным диабетом или болезнью периферических сосудов.

К тем же выводам, которые были сделаны в вышеупомянутом обзоре, пришел в своем докладе и профессор Wilson D. Pace. Его сообщение носило название «Пересмотр роли низкодозового аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений» и было основано на результатах ряда метаанализов и оригинальных исследований [9]. Профессор заключил, что результаты современных исследований не подтверждают эффективность ацетилсалициловой кислоты НД в профилактике первичных сердечно-сосудистых осложнений. Он также подчеркнул, что такая авторитетная организация, как Управление по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств США, не одобрила применение ацетилсалициловой кислоты НД для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Показание «первичная профилактика» дважды не разрешили включить в инструкцию — в первый раз в 1998 г., а во второй раз в 2003 г. — вследствие недостаточной доказательной базы. Профессор Wilson D. Pace также добавил, что результаты последних метаанализов указывают на малую эффективность ацетилсалициловой кислоты НД в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

Особый интерес представляют результаты исследования [10], опубликованного в 2011 г. Европейская группа ученых поставила перед собой задачу выяснить, каковы будут последствия прекращения лечения ацетилсалициловой кислотой НД. В исследование были включены пациенты в возрасте 50–84 лет, которые получали лечение ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–300 мг/день для профилактики вторичных сердечно-сосудистых осложнений. После прекращения терапии за пациентами наблюдали в среднем 3,2 года и фиксировали все случаи нефатального инфаркта миокарда или смерти от ишемической болезни сердца.

В результате исследования было обнаружено, что через 31–180 дней после прекращения приема ацетилсалициловой кислоты НД достоверно увеличивался комбинированный риск развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца (относительный риск (ОР) 1,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,84) и изолированный риск развития нефатального инфаркта миокарда (ОР 1,63; 95% ДИ 1,23–2,14). Не было обнаружено связи между прекращением приема ацетилсалициловой кислоты НД и изолированным риском развития смерти от ишемической болезни сердца (ОР 1,07; 95% ДИ 0,67–1,69). Было подсчитано, что после прекращения терапии на каждую 1000 пациентов в течение 1 года приходилось примерно на 4 нефатальных инфаркта миокарда больше по сравнению с пациентами, которые продолжали терапию.

Авторы исследования пришли к выводу, что если пациенты, которые перенесли сердечно-сосудистые осложнения и принимали ацетилсалициловую кислоту НД с целью вторичной профилактики, прекращают принимать данный препарат, то у них наблюдается увеличение риска развития нефатального инфаркта миокарда.

### **Безопасность ацетилсалициловой кислоты НД и комплаенс**

Во многих исследованиях было показано, что длительная терапия ацетилсалициловой кислотой в НД примерно удваивает риск развития крупных экстракраниальных (в основном

желудочно-кишечных) кровотечений. У пациентов среднего возраста это соответствует приросту на 1–2 крупных кровотечения в расчете на 1000 пациентов в год. Кроме того, было показано, что прием данного препарата связан с увеличением риска развития геморрагических инсультов на 1–2 случая в расчете на 10 000 пациентов в год. Однако, как мы уже упоминали выше, прием ацетилсалициловой кислоты позволяет предотвратить не менее 10–20 фатальных и нефатальных сосудистых осложнений в расчете на 1000 пациентов, пролеченных в течение 1 года. Это свидетельствует о том, что выгоды, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты, превышают возможные риски, и потому препарат разрешен для клинического применения [3].

Профессор Wilson D. Расе в своем докладе сделал важное уточнение, пояснив, что соотношение «выгоды/риски» у ацетилсалициловой кислоты НД смещено в сторону выгод главным образом при использовании этого препарата для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. При попытке назначения препарата с целью первичной профилактики риски могут превысить возможные выгоды, что является еще одним аргументом в пользу отказа от применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики [9].

В 2011 г. были опубликованы результаты обзорного исследования, целью которого была оценка комплаенса и частоты прекращения терапии среди пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту НД [11]. В обзор было включено 32 исследования и в общей сложности > 144 800 пациентов.

В результате было выяснено, что плохой комплаенс в разных исследованиях варьировал в пределах от 10 до 50 %, преждевременное прекращение терапии наблюдалось в диапазоне до 30 % пациентов. Среди предикторов как плохого комплаенса, так и преждевременного прекращения терапии были низкий образовательный уровень, женский пол, наличие депрессии или сахарного диабета, табакокурение. Примерно половина пациентов, прекративших лечение, сделала это вследствие развития побочных эффектов.

Исходя из данных литературы, авторы приводят несколько рекомендаций, позволяющих улучшить комплаенс и предотвратить прекращение терапии пациентами.

В частности, было показано, что повышение осведомленности пациентов об их заболевании и получаемом лечении существенно улучшает комплаенс к проводимой терапии. Получив информацию, пациенты чувствуют себя контролирующими ситуацию и лучше понимают последствия тех действий, которые они предпринимают [11–14].

Для повышения комплаенса пациентов могут быть использованы и вспомогательные средства, например «интеллектуальные» коробочки для лекарств: снабженные электроникой, они напоминают пациенту о необходимости приема препарата.

Иногда причиной прекращения лечения являются сами врачи. Несмотря на обилие соответствующей информации, некоторые из них не верят в необходимость длительной тромбопрофилактики с помощью ацетилсалициловой кислоты НД и рекомендуют своим пациентам прекращать подобное лечение. Соответственно, необходимо повышать также уровень осведомленности и врачебной общественности [11, 15, 16].

Среди побочных эффектов, приводящих к прекращению приема ацетилсалициловой кислоты НД, важное место занимает появление симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. В последнее время появилось много работ, в которых рекомендуется с профилактической (в группе пациентов с высоким риском подобных осложнений) и

лечебной целью совместное назначение ацетилсалициловой кислоты НД и ингибиторов протонной помпы [11, 17, 18].

## **Выводы**

1. Ацетилсалициловая кислота является антиагрегантным средством с хорошей пероральной биодоступностью. Поскольку антиагрегантный эффект связан с ингибированием ЦОГ-1, для его достижения требуются более низкие дозы данного препарата. Для длительных режимов тромбопрофилактики ацетилсалициловую кислоту необходимо назначать в дозах 75–100 мг 1 раз в день; при необходимости быстрого достижения антитромботического эффекта (например, при острых коронарных синдромах) нагрузочная доза должна составить 160–200 мг.

2. Результаты метаанализов свидетельствуют о необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты в низких дозах с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Прием данного препарата позволяет предотвратить не менее 10–20 фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в расчете на 1000 пациентов, пролеченных в течение 1 года.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах не эффективна для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, а также у пациентов с сахарным диабетом и болезнью периферических артерий.

3. У пациентов, которым ацетилсалициловую кислоту в низких дозах назначают с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, соотношение «выгоды/риски» для данного препарата достоверно смещено в сторону выгоды.

С целью повышения комплаенса к лечению ацетилсалициловой кислотой в низких дозах необходимо повышать уровень осведомленности пациентов об их заболевании и проводимом лечении, использовать вспомогательные средства (такие как «интеллектуальные» коробочки для лекарств). Необходимо также проводить образовательные программы для врачей, в ходе которых разъяснять целесообразность проведения подобной терапии.

Для снижения количества пациентов, прекращающих терапию ацетилсалициловой кислотой в низких дозах вследствие развития побочных эффектов, лечение данным препаратом необходимо комбинировать с назначением ингибиторов протонной помпы (у пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта).

## **Список литературы**

1. Kwok C.S., Loke Y.K. Critical Overview on the Benefits and Harms of Aspirin // *Pharmaceuticals*. — 2010. — V. 3, № 5. — P. 1491-1506.
2. <http://www.answers.com/topic/aspirin-1>
3. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis / Patrono C., Garcia Rodriguez L.A., Landolfi R., Baigent C. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353, № 22. — P. 2373-2383.
4. Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // *N. Engl. J.* — 1984. — V. 311. — P. 1206-1211.
5. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / Patrono C., Collier B., FitzGerald G.A. et al. // *Chest*. — 2004. — V. 126 (Suppl.) — P. 234S-264S.

6. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina / Cipollone F., Patrignani P., Greco A. et al. // *Circulation*. — 1997. — V. 96. — P. 1109-1116.
7. Roth G.J., Stanford N., Majerus P.W. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1975. — V. 72. — P. 3073-3076.
8. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. — 2002. — V. 324, № 7329. — P. 71-86.
9. Pace W.D. Reconsidering low-dose aspirin Therapy for Primary Cardiovascular Disease Prevention // <http://www.dartnet.info>
10. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care / Rodriguez L.A., Cea-Soriano L., Martin-Merino E., Johansson S. // *BMJ*. — 2011. — V. 343, № d4094. — doi: 10.1136/bmj.d4094.
11. Herlitz J., Tyth P.P., Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. — 2010. — V. 10, № 2. — P. 125-141.
12. Gallefoss F., Bakke P.S. How does patient education and self-management among asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease affect medication? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 1999. — V. 160, № 6. — P. 2000-2005.
13. Kripalani S., Yao X., Haynes R.B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review // *Arch. Intern. Med*. — 2007. — V. 167, № 6. — P. 540-550.
14. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews / van Dulmen S., Sluijs E., van Dijk L. et al. // *BMC Health Serv. Res*. — 2007. — V. 7. — P. 55.
15. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes / Sud A., Kline-Rogers E.M., Eagle K.A. et al. // *Ann. Pharmacother*. — 2005. — V. 39, № 11. — P. 1792-1797.
16. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke / Maulaz A.B., Bezerra D.C., Michel P. et al. // *Arch. Neurol*. — 2005. — V. 62, № 8. — P. 1217-1220.
17. Lanas A., Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment // *Curr. Med. Res. Opin*. — 2007. — V. 23, № 1. — P. 163-173.
18. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin / Yeomans N., Lanas A., Labenz J. et al. // *Am. J. Gastroenterol*. — 2008. — V. 103, № 10. — P. 2465-2473.