



Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница?

Сидоров А. В.^{1,2}

К настоящему времени накоплен солидный объем клинических исследований, продемонстрировавших сниженный антитромбоцитарный эффект кишечнорастворимых (КР) форм низкодозовых препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК). Замедленное и неполное всасывание из щелочной среды кишечника, значительно снижающее биодоступность препарата, считается основной причиной лабораторной «аспиринорезистентности» (псевдорезистентности) к КР формам АСК. Особое значение данный феномен имеет для пациентов с острым коронарным синдромом, когда необходим быстрый эффект, а также для больных сахарным диабетом и ожирением из-за наличия у них дополнительных причин повышенной активности тромбоцитов, с одной стороны, и сниженной биодоступности АСК — с другой. Принимая во внимание, помимо вопроса эффективности, сомнительный гастропротективный эффект и более выраженное повреждающее действие на слизистую тонкой кишки, следует избегать применения КР форм АСК, в особенности у пациентов с многофакторным риском недостаточного ответа на терапию. Хорошую альтернативу представляет буферная АСК, которая быстро растворяется и частично всасывается непосредственно в желудке, обладая сопоставимой с простой АСК антитромбоцитарной активностью и схожим уровнем «аспиринорезистентности», ассоциируется с меньшим риском индуцированной энтеропатии в сравнении с КР формами АСК. Помимо того, согласно данным ряда небольших исследований и ретроспективных анализов, буферная АСК реже вызывает повреждения слизистой желудка в сравнении с КР.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, лекарственная форма, немедленное и отсроченное высвобождение, простая, буферная и кишечнорастворимая формы, аспиринорезистентность.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

¹ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Сидоров А. В. — д.м.н., доцент кафедры фармакологии, зав. кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии, г.н.с. ФНПЦ ПМП, ORCID: 0000-0002-1111-2441.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
alekssidorov@yandex.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КР — кишечнорастворимый, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ЦОГ — циклооксигеназа, ESC — Европейское общество кардиологов.

Рукопись получена 12.10.2021

Рецензия получена 20.10.2021

Принята к публикации 27.10.2021



Для цитирования: Сидоров А. В. Антитромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734

Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference?

Sidorov A. V.^{1,2}

To date, a sufficient volume of clinical studies has been accumulated that have demonstrated a reduced antiplatelet effect of enteric-coated (EC) low-dose acetylsalicylic acid (ASA). Delayed and incomplete absorption from the intestinal alkaline medium, which significantly reduces the bioavailability of drug, is considered the main reason for laboratory aspirin resistance (pseudoresistance) to EC ASA. This phenomenon is of particular importance for patients with acute coronary syndrome, when a quick effect is required, as well as for patients with diabetes and obesity due to additional causes of increased platelet activity, on the one hand, and reduced bioavailability of ASA, on the other. Given the issue of efficacy, the dubious gastroprotective effect and the more pronounced damaging effect on the mucous membrane of small intestine, the use of EC ASA should be avoided, especially in patients with a multifactorial risk of insufficient response to therapy. A good alternative is buffered ASA, which quickly dissolves and is partially absorbed directly in the stomach, having antiplatelet activity comparable to simple ASA and a similar aspirin resistance, is associated with a lower risk of aspirin-induced enteropathy in comparison with ES ASA. In addition, according to a number of small studies and retrospective analyzes, buffered ASA is less likely to cause damage to gastric mucosa compared to EC ASA.

Keywords: acetylsalicylic acid, antiplatelet agents, dosage form, immediate and delayed release, simple, buffered and enteric-coated formulations, aspirin resistance.

Relationships and Activities. The article was supported by AO Nizhpharm (STADA company group). The author's opinion may differ from the company's opinion.

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Sidorov A. V. ORCID: 0000-0002-1111-2441.

Corresponding author: alekssidorov@yandex.ru

Received: 12.10.2021 **Revision Received:** 20.10.2021 **Accepted:** 27.10.2021

For citation: Sidorov A. V. Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — одновременно старейший и востребованный препарат с широкой областью применения. Анальгетические [1, 2], антипиретические [3, 4], противовоспалительные [5] и антитромботические [6] эффекты АСК нашли убедительное подтверждение в клинических исследованиях, метаанализах, систематических обзорах. Прием АСК сопряжен с риском нежелательных явлений, обусловленных ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ). К наиболее частым из них относятся реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде диспепсии, гастропатии и энтеропатии; к наиболее опасным — кровотечения [7]. Метаанализ 51 рандомизированного клинического исследования с участием >338 тыс. пациентов свидетельствует о наличии риска желудочно-кишечных и других кровотечений даже при приеме низких доз АСК [8]. Наиболее уязвимой категорией пациентов в отношении побочных эффектов АСК являются пожилые лица. Согласно данным крупномасштабных исследований, в частности, ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) [9], ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [10] и ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) [11], баланс польза/риск применения антитромботических доз АСК у пожилых пациентов смещается в негативную сторону, прежде всего, вследствие увеличения частоты серьезных кровотечений. Это требует более взвешенной стратегии кардиоваскулярной профилактики у лиц старше 70 лет [12].

Потребность в минимизации негативного действия на слизистую ЖКТ привела к двум принципиальным модификациям препаратов АСК (рис. 1). Изначально использовались препараты АСК с немедленным высвобождением вещества в желудке (так называемая простая АСК). В 60-е годы XX ве-

ка были внедрены в практику буферные и кишечнорастворимые (КР) формы АСК [13]. В буферных таблетках к АСК добавлена небольшая доза антацида, при этом сохранена принципиальная фармакокинетика препарата с ранней фазой абсорбции в желудке. КР таблетки АСК покрыты оболочкой, устойчивой к действию кислой среды, поэтому растворение препарата и всасывание действующего вещества возможно только в двенадцатиперстной кишке. До открытия механизма действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) основным в патогенезе язвенного действия АСК считалось прямое раздражающее действие препарата с кислыми свойствами на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящее время наиболее опасные проявления гастротоксичности АСК рассматриваются как результат системного ингибирования ЦОГ и уменьшения продукции простагландинов, тем не менее контактное действие препарата признается решающим фактором в развитии наиболее частого побочного эффекта — НПВП-ассоциированной диспепсии [7]. По-видимому, местное действие АСК играет определенную роль и в патогенезе НПВП-энтеропатии, связанной с повышением проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, транслокацией бактерий и их компонентов в толщу слизистого и подслизистого слоя кишки и возникновением хронического воспаления с микрогеморрагиями и прочими последствиями.

Вышеописанные модификации были со временем применены и к низкодозовым препаратам АСК, используемым в целях профилактики тромботических осложнений. В данном обзоре проанализирована антиагрегантная эффективность простой, буферной и КР АСК. К сожалению, препараты простой АСК в низких (антитромботических) дозах в насто-

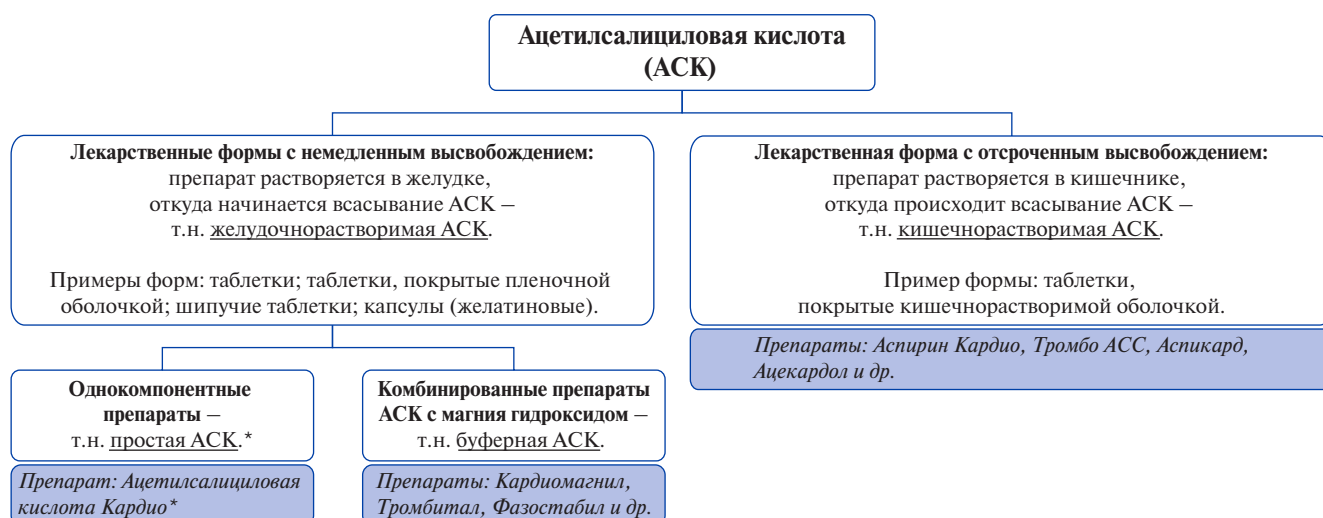


Рис. 1. Классификация зарегистрированных в России препаратов АСК в зависимости от лекарственной формы.

Примечание: * — в настоящее время в России препараты простой АСК доступны только в высоких дозировках (250-500 мг) для применения в качестве НПВП.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

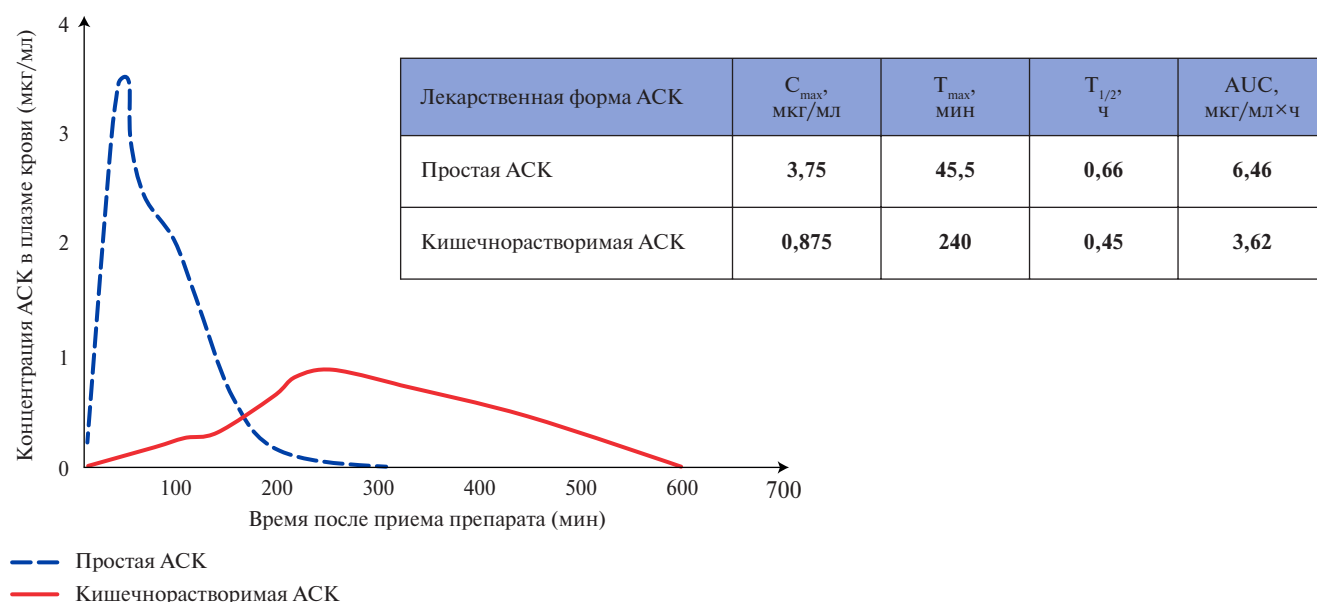


Рис. 2. Фармакокинетические кривые и параметры после однократного приема препаратов простой (325 мг × 2 таб. за 1 прием) и КР (500 мг) АСК здоровыми добровольцами (перекрестное исследование биоэквивалентности, N=10) [21].

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови, $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации в крови, $T_{1/2}$ — период полувыведения, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

ящее время недоступны для применения в России. Деление таблеток, содержащих 250 мг, 325 мг или 500 мг АСК, на 2 или 4 части не гарантирует точность дозировки. Кроме того, в процессе хранения фрагментов таблетки в бытовых условиях невозможно обеспечить надежную защиту АСК от воздействия естественной влажности и сохранения количества действующего вещества.

Всасывание АСК в ЖКТ

Еще в ранних исследованиях фармакокинетики [14, 15] установлено, что при приеме простой (не модифицированной) АСК всасывание препарата начинается в желудке. АСК — слабая кислота, имеющая $pK_a = 3,5$. Напомним, что pK_a — значение pH , при котором диссоциировано 50% молекул вещества. В кислой среде желудка АСК слабо диссоциирует на ионы, оставаясь в нейтральном и, следовательно, более липофильном состоянии, что способствует ее быстрому прохождению через билипидный слой мембран клеток и всасыванию в порталный кровоток [16]. Максимальной стабильностью АСК обладает в среде с pH 2–3 [13]. Уже в порталном кровотоке происходит необратимое ацетилирование ЦОГ-1 тромбоцитов и их инактивация. Фактически, необратимое действие на тромбоциты, реализуемое в порталном кровотоке, т.е. до прохождения через печень, — это основная составляющая суммарного антиагрегантного эффекта АСК. Дело в том, что АСК имеет короткий период полужизни ($T_{1/2}$) — в среднем 15–20 мин [17]. Непосредственно в кишечнике и воротной вене АСК гидролизуются эстеразами

до салициловой и уксусной кислот; далее в печени и в системном кровотоке процесс деацетилирования происходит еще более интенсивно [18]. Салициловая кислота обладает классическими свойствами НПВП, однако, потеряв ацетильную группу, утрачивает способность необратимо ингибировать ЦОГ-1 тромбоцитов. Таким образом, вероятно больший гидролиз КР АСК в кишечнике может снижать ее биодоступность и антиагрегантный эффект.

В более щелочной среде кишечника, где значение $pH > 5,0$, АСК диссоциирует на ионы, что мешает ее абсорбции ввиду увеличения гидрофильности. К тому же, как было упомянуто выше, в кишечнике часть АСК гидролизуются с образованием салициловой кислоты, которая также всасывается, но ингибирует ЦОГ-1 лишь на короткое время (обратимо), поэтому не оказывает значимого антиагрегантного эффекта [19]. Степень абсорбции АСК в кишечнике на фоне процессов диссоциации и гидролиза очень вариабельна, поэтому концентрация АСК в порталном и системном кровотоке после приема КР таблеток может не достигать порога эффективности [19], тем более при использовании слишком малых доз препарата [20], например, 50 мг. Компенсирует большие кишечные потери АСК площадь всасывания кишечника, значительно превышающая возможности желудка. Тем не менее, максимальная концентрация в крови и биодоступность КР АСК, как правило, ниже, чем при приеме эквивалентной дозы простой АСК. Различия в величине этих параметров могут достигать почти пятикратных значений, как показано в одном из исследований биоэквивалентности

(рис. 2) [21]. Рассмотренные фармакокинетические особенности являются одной из главных причин так называемой псевдорезистентности к КР АСК, особенно актуальной для пациентов с сахарным диабетом (СД) и ожирением [22, 23] (см. далее).

Казалось бы, добавление антацида к АСК должно ухудшить всасывание препарата в желудке из буферных таблеток вследствие повышения pH и увеличения степени ионизации АСК. Однако еще в ранних работах была показана более высокая скорость и полнота абсорбции АСК из буферных таблеток в сравнении с простыми [24, 25]. Кажущееся противоречие имеет физико-химическое объяснение. Растворимость АСК в водной среде повышается при увеличении pH [26, 27]. Антацид, выступающий в роли буферного агента, создает для частиц АСК микроокружение, ускоряющее ее растворение в желудке [13]. В свою очередь, ускоряется абсорбция и уменьшается время контакта препарата со слизистой оболочкой желудка. При этом чрезвычайно малое содержание антацида в препарате не способно изменить уровень pH в просвете желудка, а значит повлиять на степень ионизации АСК. Таким образом, доза антацида в буферных препаратах АСК способствует ускорению растворения таблетки, параллельно нейтрализуя “добавленную” препаратом кислотность, но не общую кислотность желудочного сока. Это принципиально важное замечание, т.к. использование модифицированных форм АСК (буферных или КР) не заменяет применения ингибиторов протонной помпы в целях профилактики НПВП-гастропатии в группах риска. В итоге у буферной АСК сохраняется привычная фармакокинетика с ранней фазой всасывания в желудке и смягчается прямое контактное действие препарата на слизистую оболочку. Следует оговориться, что исследования, продемонстрировавшие лучшую растворимость и скорость всасывания буферной АСК, проводились в 1960–1970-х гг [24, 25]. В них изучались препараты, содержащие относительно высокие дозы АСК (300–325 мг) и пропорционально большее количество антацидного компонента. Тем не менее результаты данных исследований позволили убедиться в справедливости теоретических предпосылок, объясняющих улучшение растворимости и абсорбции буферной АСК.

Помимо собственно растворимости, на скорость всасывания и наступления эффекта АСК влияет время дезинтеграции (распада) таблетки. В исследованиях скорость всасывания АСК из жидких пероральных форм была выше, чем из твердых [28–30]. Более того, в нескольких работах подтверждена корреляция между скоростью растворения препарата и скоростью абсорбции АСК [31–33]. КР покрытие замедляет дезинтеграцию таблетки, поэтому всасывание АСК из таких таблеток в кишечнике происходит позже и медленнее по сравнению с простыми

и буферными таблетками. В частности, в упомянутом выше исследовании [21], концентрация АСК, обнаруживаемая методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, появлялась лишь через 30 мин после приема КР таблетки, тогда как уже в течение 10 мин после приема простой таблетки в крови определялись значительные количества АСК (рис. 1). Очевидно, что скорость наступления эффекта КР АСК в гораздо большей степени зависит от особенностей ЖКТ — pH кишечной среды, скорости опорожнения желудка, которая может замедляться не только с возрастом или в связи с сопутствующей патологией, но и при приеме пищи. Медленная скорость развития эффекта КР АСК наиболее критично сказывается на антитромботической эффективности в неотложных ситуациях. Поэтому при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST или остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST рекомендуется разжевать таблетку АСК [34–36]. Более того, рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (Рекомендации ESC, 2017) предусматривается необходимость выбора простой (не КР) АСК для применения в составе двойной антитромбоцитарной терапии с ингибитором P2Y₁₂ всем пациентам, которым планируется первичное чрескожное коронарное вмешательство, и отсутствуют противопоказания [34].

Таким образом, распадаемость и растворимость лекарственной формы, а также полнота абсорбции АСК — основные факторы, лимитирующие скорость наступления и выраженность антиагрегантного эффекта, и различающиеся у форм с немедленным (простой и буферной АСК) и отсроченным высвобождением (КР АСК). Следующие этапы фармакокинетики — первичный метаболизм в печени, распределение и элиминация — не зависят от лекарственной формы и не имеют принципиальных различий при приеме антитромботических препаратов АСК [37]. Предположение о том, что гидроксид магния, входящий в состав буферных таблеток, за счет ошелачивания мочи ускоряет экскрецию АСК почками и тем самым может снижать эффективность препарата, несостоятельно по ряду причин. Прежде всего, гидроксид магния — невсасывающийся антацид, практически лишенный системного действия [38]. Более того, с учетом его количества в буферной АСК, а также функционирования буферных систем крови и почек, вряд ли следует ожидать хоть сколько-нибудь заметного изменения pH мочи после приема таких препаратов.

Данные клинических исследований сравнительной эффективности антитромботических препаратов АСК в разных лекарственных формах

Клиническая эффективность антитромботического средства должна оцениваться количеством пред-

Таблица 1

Характеристики и основные результаты исследований, включенных в анализ Haastруп PF, et al. [51]

Исследование, год	Участники, N	Ключевой параметр	Результаты
Patrignani P, et al., 2014	Здоровые добровольцы, N=24	Ацетилирование ЦОГ и снижение концентрации тромбосана	Недостаточное ацетилирование ЦОГ после однократного приема 100 мг КР АСК. Достижение достаточного ответа через 6 сут. приема
Grosser T, et al., 2013	Здоровые добровольцы, N=400	Снижение активности ЦОГ >60%	Достаточный ответ через 8 ч после однократной дозы у 83% принимавших КР АСК 325 мг vs 100% принимавших простую АСК 325 мг. Через 1 нед. приема АСК достаточный ответ у 98% не ответивших на прием однократной дозы
Cox D, et al., 2006	Здоровые добровольцы, N=71	Подавление синтеза TxB_2 >95%	Достаточный ответ через 2 нед. приема у 87% участников, принимавших КР АСК 75 мг vs 100% принимавших простую АСК 75 мг/сут.*
Peace A, et al., 2010	Пациенты со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями, N=236	TxB_2 <10 нг/мл	4,2% случаев недостаточного ответа после приема 75 мг КР АСК. После переключения на простую АСК 75 мг/сут.* у 70% пациентов достигнут достаточный ответ
Maree A, et al., 2005	Пациенты со стабильными сердечно-сосудистыми заболеваниями, N=131	TxB_2 <2,2 нг/мл	Недостаточный ответ у 44% пациентов, ежедневно принимавших КР АСК 75 мг
Ridker P, et al., 1996	Здоровые добровольцы, N=22	Снижение синтеза тромбосана и простагличина	Через 2 нед. приема 100 мг КР и простой АСК различий не обнаружено
Bochner F, et al., 1991	Здоровые добровольцы, N=12	Время достижения C_{max}	Замедленное растворение и всасывание после приема 100 мг КР АСК в сравнении с простой АСК

Примечание: * — АСК в форме диспергируемых таблеток.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый, Tx — тромбосан, ЦОГ — циклооксигеназа.

упрежденных тромботических событий. Эффективность 12-недельного приема АСК в дозе 324 мг/сут. в отношении снижения риска суммы случаев инфаркта миокарда и смерти на 51% у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения была впервые продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в 1983г (N=1266) [39]. Последовавшие исследования подтвердили эффективность низких доз АСК, в т.ч. в составе комбинированной терапии, в профилактике тромботических осложнений у пациентов с разными вариантами ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 40–43] и симптомным поражением периферических артерий, в т.ч. при атеросклерозе сонных артерий [6, 44–46]. Для сравнения клинической эффективности двух препаратов АСК потребовалось бы продолжительное исследование с включением большого количества участников, что сопряжено со значительными финансово-экономическими и прочими проблемами. В связи с этим прибегают к суррогатным методам оценки эффективности. К ним относятся различные инструментальные методы определения функциональной активности тромбоцитов (оптическая агрегометрия по Борну, импедансная агрегометрия, прикроватные “быстрые” тесты с помощью систем PFA-100, VerifyNow и др., метод Plateletworks, ротационная тромбоэластометрия, проточная цитометрия и пр.) [47, 48]. Для оценки ответа на терапию АСК используется также определение концентрации стабильных метаболитов A_2 в крови (TxB_2) или мо-

че (11-дегидро- TxB_2) [47]. Каждый метод обладает своими преимуществами и недостатками, однако до сих пор ни один из них не валидирован для оценки эффективности антитромботической терапии в клинической практике. Более того, повышенную функциональную активность тромбоцитов, по-видимому, не следует рассматривать в качестве единственного неблагоприятного прогностического маркера, а учитывать ее в комплексе с остальными факторами риска [49, 50]. С другой стороны, четко не определены целевые значения показателей функциональной активности тромбоцитов и уровня тромбосана для профилактики неблагоприятных тромботических событий.

Так, на основании результатов нескольких клинических исследований, Haastруп PF, et al. проанализировали влияние КР покрытия на фармакокинетику и антитромбоцитарный эффект препаратов АСК (табл. 1) [51].

Как видно, включенные в анализ сравнительные исследования простой и КР АСК проводились в разное время с участием здоровых добровольцев и пациентов с кардиоваскулярной патологией, использовались различные суррогатные точки эффективности. При этом во всех исследованиях, за исключением одного, отмечался сниженный антитромботический эффект КР АСК по сравнению с простой. Авторы связывают такие результаты с меньшей биодоступностью КР АСК вследствие ее замедленного растворения и всасывания.

Таблица 2

**Ассоциация приема разных форм низкодозовых препаратов АСК
с диагнозом желудочно-кишечных осложнений у пациентов из исследования Takada M, et al. [59]**

Осложнение (код по МКБ-10)	6 мес.		12 мес.	
	КР АСК	Буферная АСК	КР АСК	Буферная АСК
Язва (K25, K26, K27, K28)	1,58 [1,26; 2,06]	0,51 [0,26; 0,99]	1,39 [1,26; 2,06]	0,56 [0,32; 0,96]
Гастрит или дуоденит (K29)	1,30 [1,03; 2,65]	1,22 [0,71; 2,12]	1,10 [0,91; 1,33]	1,01 [0,66; 1,57]
Желудочно-кишечное кровотечение (K250, K252, K254, K256, K260, K262, K264, K266, K270, K272, K274, K276, K280, K282, K284, K286)	1,89 [0,80; 4,82]	0,49 [0,01; 9,46]	1,65 [0,77; 3,69]	0,32 [0,01; 3,92]
Мелена (K921)	14,38 [2,19; 607,95]	-	20,83 [3,33; 863,25]	-

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый.

Интересно, что сниженный ответ на КР форму может сохраняться при курсовом приеме препарата, достаточном для достижения стационарной концентрации АСК в крови, даже с учетом ее замедленного всасывания в кишечнике. Таким образом, КР и простая АСК могут быть не биоэквивалентными, что влечет за собой риск недостаточно эффективной профилактики тромбоза при использовании КР форм препарата [51].

Идея “защиты желудка” и реальность

Обсуждение безопасности препаратов АСК не является темой настоящей публикации, однако оставить этот вопрос без внимания было бы неправильно. Основная идея модификации простой АСК заключалась в уменьшении негативного действия на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. В случае КР АСК эта идея фактически не была реализована. Хотя в нескольких эндоскопических исследованиях с участием здоровых добровольцев отмечалось меньшее повреждающее действие низких доз КР АСК на слизистую желудка, в клинических исследованиях продолжительный прием таких препаратов пациентами старших возрастных групп не выявил преимуществ с точки зрения уменьшения частоты желудочно-кишечных кровотечений и язвообразования по сравнению с простой АСК [52-54]. Более того, риск развития НПВП-ассоциированной энтеропатии (язвы, геморрагии тонкой кишки и прочие проявления) на фоне приема КР АСК в сравнении с простой и буферной формами препарата может быть даже выше [55-57]. Проспективное многоцентровое исследование, выполненное в Японии и включавшее 205 пациентов, принимавших низкие дозы АСК в течение, как минимум, 3 мес., продемонстрировало значимое увеличение вероятности повреждений слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием КР формы в 4 раза по сравнению с буферной формой (отношение шансов (ОШ) 4,05, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,49; 11,0]) [58]. Более выраженное энтеропатическое действие КР АСК по сравнению с простой или буферной формами может

быть связано с повышением концентрации препарата в проксимальных отделах тонкой кишки и усилением местнораздражающего действия на слизистую, а также с усилением ингибирующего влияния на ЦОГ эпителиоцитов [59].

В свою очередь, препараты буферной АСК в нескольких российских и японских исследованиях продемонстрировали значимо меньшую частоту симптомов диспепсии и поражения слизистой желудка (эритематозно-геморрагические изменения, эрозии, язвы) в сравнении с простой и КР формами, в т.ч. при длительном сравнении в течение 12 мес. [59-61]. В частности, Takada M, et al. проанализировали базу данных пациентов в Японии за 2005-2011 гг, включавшую ~1,2 млн человек, из них буферную АСК (81 мг) или КР АСК (100 мг) принимали, соответственно, ~20 тыс. и 120 тыс. больных [59]. С помощью статистического анализа симметрии последовательности событий установлено, что пациентам, принимавшим КР АСК, значимо чаще назначались ингибиторы протонной помпы по сравнению с пациентами, получавшими буферную АСК (25,4% и 14,4%, соответственно). Однако образование язв и появление мелены в течение 6 и 12 мес. с момента начала приема препарата, а также диагноз гастрита или дуоденита в течение первых 6 мес. терапии значимо ассоциировались только с приемом КР АСК (табл. 2). Таким образом, авторы исследования пришли к выводу о более высоком риске развития желудочно-кишечных осложнений у пациентов, принимавших низкодозовые препараты КР АСК по сравнению с буферной.

Как было рассмотрено выше, уменьшение повреждающего действия буферной АСК на слизистую желудка может быть обусловлено не столько антацидным эффектом, как таковым (в силу малого количества антацида в составе препарата), сколько ускорением растворения и всасывания АСК, что в итоге уменьшает время ее контакта со слизистой оболочкой желудка [59].

Следует оговориться, что существуют исследования, не выявившие значимой разницы в поврежда-

ющем действии на слизистую желудка препаратов простой, буферной и КР АСК [62]. Объяснением таких результатов служит системный характер серьезных гастроинтестинальных нежелательных явлений АСК, который не зависит от лекарственной формы препарата (аналогично другим НПВП) [7]. Наконец, в некоторых исследованиях обнаруживалась более высокая частота осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на фоне приема буферной АСК в сравнении с КР [63, 64].

Феномен “аспиринорезистентности” и особые категории пациентов

Проблема так называемой “резистентности”, или нечувствительности к АСК, активно обсуждается на протяжении последних лет. Несмотря на убедительную доказательную базу антитромботической эффективности, терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 42, 65]. Распространенность “аспиринорезистентности” по данным литературы варьирует в достаточно широких пределах — от 4 до 56% [66, 67]. Такой разброс во многом обусловлен отсутствием общепринятой методики, критериев оценки и даже единого общепринятого определения термина “резистентности” к АСК.

Принято выделять клиническую и лабораторную (биохимическую) “аспиринорезистентность” [68, 69]. О клинической “резистентности” говорят, когда на фоне терапии АСК у пациента возникает атеротромбоз, т.е. фактически речь идет о неэффективности терапии, независимо от ее причины. Под лабораторной “резистентностью” понимают недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне терапии АСК, подтвержденное лабораторными методами [70]. Наиболее свежий анализ эпидемиологии “аспиринорезистентности” выполнили Ebrahimi P, et al. на основании 65 исследований, включавших 10729 пациентов с кардиоваскулярной патологией [71]. Средняя распространенность лабораторной “аспиринорезистентности” в данной популяции составила 24,7% (95% ДИ [21,4; 28,4]). Причем в исследованиях, выполненных в Европе и Азии, она оказалась практически одинаковой — соответственно, 25,7% (95% ДИ [22,4; 29,4]) и 27,3% (95% ДИ [22,4; 29,4]). Кроме того, подтвердился отмеченный в ранних сообщениях факт более высокого риска “аспиринорезистентности” у женщин по сравнению с мужчинами: ОШ 1,16 (95% ДИ [0,87; 1,54]).

Причинам “аспиринорезистентности” посвящены отдельные публикации. Список этих причин включает разнообразные факторы — от некомплаентности терапии и сопутствующей патологии до полиморфизма генов, кодирующих ферменты и рецепторы тромбоцитов [70, 72]. Опираясь на данные обзора Naastrup PF, et al. [51], можно предположить, что су-

щественная доля “аспиринорезистентности” может быть обусловлена использованием препаратов КР АСК. Особенно актуален выбор лекарственной формы АСК для пациентов с СД и ожирением, поскольку гипергликемия, гиперлипидемия и избыточный вес считаются дополнительными факторами риска сниженной эффективности АСК [73].

К возможным дополнительным причинам сниженного ответа на АСК у пациентов с СД относятся следующие [73–77]:

- повышение оборота тромбоцитов (молодые тромбоциты содержат ЦОГ-2, на которую не действуют малые дозы АСК);
- гликирование белков поверхности тромбоцитов и снижение текучести мембраны, облегчающее адгезию тромбоцитов;
- повышение экспрессии GPIIb/IIIa рецепторов и белка клеточной адгезии Р-селектина на тромбоцитах в условиях гиперосмолярности плазмы;
- снижение экспрессии простаглицлиновых рецепторов на поверхности тромбоцитов;
- диабетическая гастроэнтеропатия и нарушение абсорбции АСК.

Достаточно наглядно роль лекарственной формы в развитии лабораторной “резистентности” к АСК у пациентов группы риска продемонстрировали Bhatt DL, et al. [22]. Они провели слепое рандомизированное перекрестное исследование в рамках программы разработки нового препарата, представляющего из себя комплекс АСК с фосфолипидом в капсулах. Разрабатываемый препарат сравнивался с простой и КР АСК в одинаковой дозировке 325 мг. Препараты назначались 40 пациентам с СД 2 типа и ожирением без явных сердечно-сосудистых заболеваний (65% мужчин; средний возраст $52,95 \pm 10,12$ года; средний уровень гликированного гемоглобина $7,24 \pm 1,03\%$; средний индекс массы тела (ИМТ) $34,45 \pm 2,72$ кг/м²). За нечувствительность (“резистентность”) к АСК принималось ингибирование синтеза ТхВ₂ плазмы <99% в сравнении с исходной концентрацией либо остаточная концентрация ТхВ₂ плазмы >3,1 нг/мл в любой момент времени в течение 72 ч приема таблеток АСК 325 мг/сут. (3 дозы). Более половины пациентов (52,8%), принимавших КР таблетки, соответствовали критериям нечувствительности к АСК, тогда как к простой АСК нечувствительными оказались только 15,8% участников ($p < 0,001$) (рис. 3 А). Помимо меньшей эффективности, обращала на себя внимание высокая вариабельность ингибирования продукции ТхВ₂ под влиянием КР АСК. Для поиска причин таких различий авторы исследовали концентрацию АСК в плазме крови после приема первой дозы препаратов в тех же временных точках, в которых производилось определение концентрации ТхВ₂. Оказалось, что средние значения $C_{\max}$ (максимальной концен-

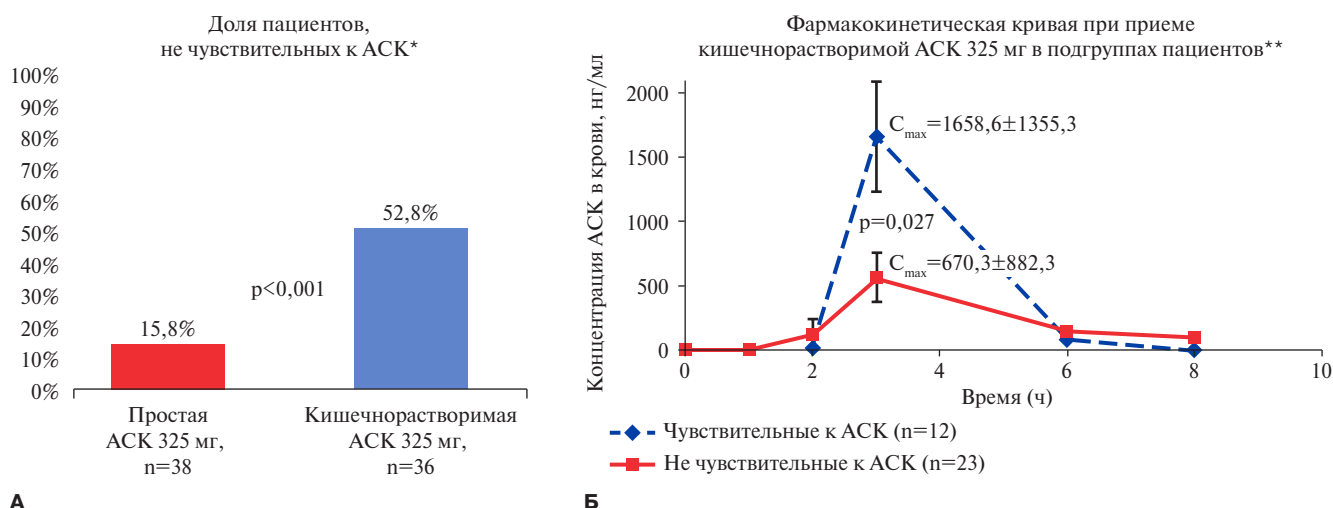


Рис. 3. Доля пациентов с СД 2 типа, не чувствительных к разным формам АСК (**А**), и фармакокинетические кривые после приема КР АСК 325 мг в подгруппах пациентов, ответивших и не ответивших на терапию (**Б**) [22].

Примечания: * — критерии нечувствительности к АСК: ингибирование *ex vivo* синтеза ТхВ₂ плазмы <99% в сравнении с исходной концентрацией или остаточная концентрация ТхВ₂ плазмы >3,1 нг/мл в любой момент времени в течение 72 ч приема АСК 325 мг/сут. (3 дозы); ** — после приема первой дозы препаратов. **Сокращения:** АСК — ацетилсалициловая кислота, C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови.

Таблица 3

Фармакокинетические параметры после приема первой дозы простой и КР АСК у пациентов с СД 2 типа в исследовании Bhatt DL, et al. [22]

Параметр	Простая АСК 325 мг (n=35)	КР АСК 325 мг (n=29)	p
C _{max} , нг/мл	1442,47	538,93	<0,0001
T _{max} , ч	1,1±0,4	3,5±1,2	<0,0001
AUC _{0-t} , нг×ч/мл	1963,7	455,8	<0,0001

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый, C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови, T_{max} — время достижения максимальной концентрации в крови, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

трации) и AUC (площади под фармакокинетической кривой; отражает биодоступность) после приема КР АСК были меньше, чем после приема простой АСК, соответственно, в 2,7 и 4,3 раза (p < 0,0001) (табл. 3). При этом максимальная концентрация АСК из КР таблетки достигалась в плазме крови в 3 раза медленнее. Регрессионный анализ показал, что более низкая скорость и степень абсорбции АСК из КР таблетки ассоциируются с более слабым ингибированием ЦОГ-1 и подавлением продукции ТхВ₂. Результаты *post-hoc* анализа подтвердили данную взаимосвязь. При выполнении *post-hoc* анализа пациентов классифицировали как чувствительных к КР АСК на основании подавления продукции ТхВ₂ на 99% после приема первой дозы препарата. Оказалось, что у пациентов, чувствительных к КР АСК, достигалась значительно более высокая C_{max} по сравнению с ее величиной у нечувствительных пациентов (рис. 3 Б). Более того, она была сопоставима с C_{max} после приема простой АСК. Авторы исследования пришли к выводу, что у значительной доли пациентов, получавших КР АСК, не удастся добиться полного подавления продукции ТхВ₂ вследствие неполной абсорбции препарата. Таким образом, сниженная

биодоступность АСК может обуславливать феномен “аспиринорезистентности” у пациентов с СД. Поэтому таким пациентам предпочтительно назначать АСК в желудочнорастворимых формах — препараты простой или буферной АСК.

У пациентов с избыточной массой тела и ожирением сниженный антитромботический эффект АСК может быть связан с увеличением скорости оборота тромбоцитов и их избыточной активацией (само по себе ожирение ассоциируется с протромботическим состоянием на фоне системного субклинического воспаления — т.н. low grade inflammation); определенное значение также может иметь усиление метаболической функции печени и увеличение объема распределения препарата [68, 78]. Метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований по первичной кардиоваскулярной профилактике (N=117279) продемонстрировал снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема низких доз АСК только у пациентов с массой тела 50-69 кг [23]. У пациентов, весивших 70 кг и более, профилактический эффект АСК в дозе 75-100 мг/сут. отсутствовал, однако в более высоких дозах (не менее 300 мг/сут.) он вновь становился ста-

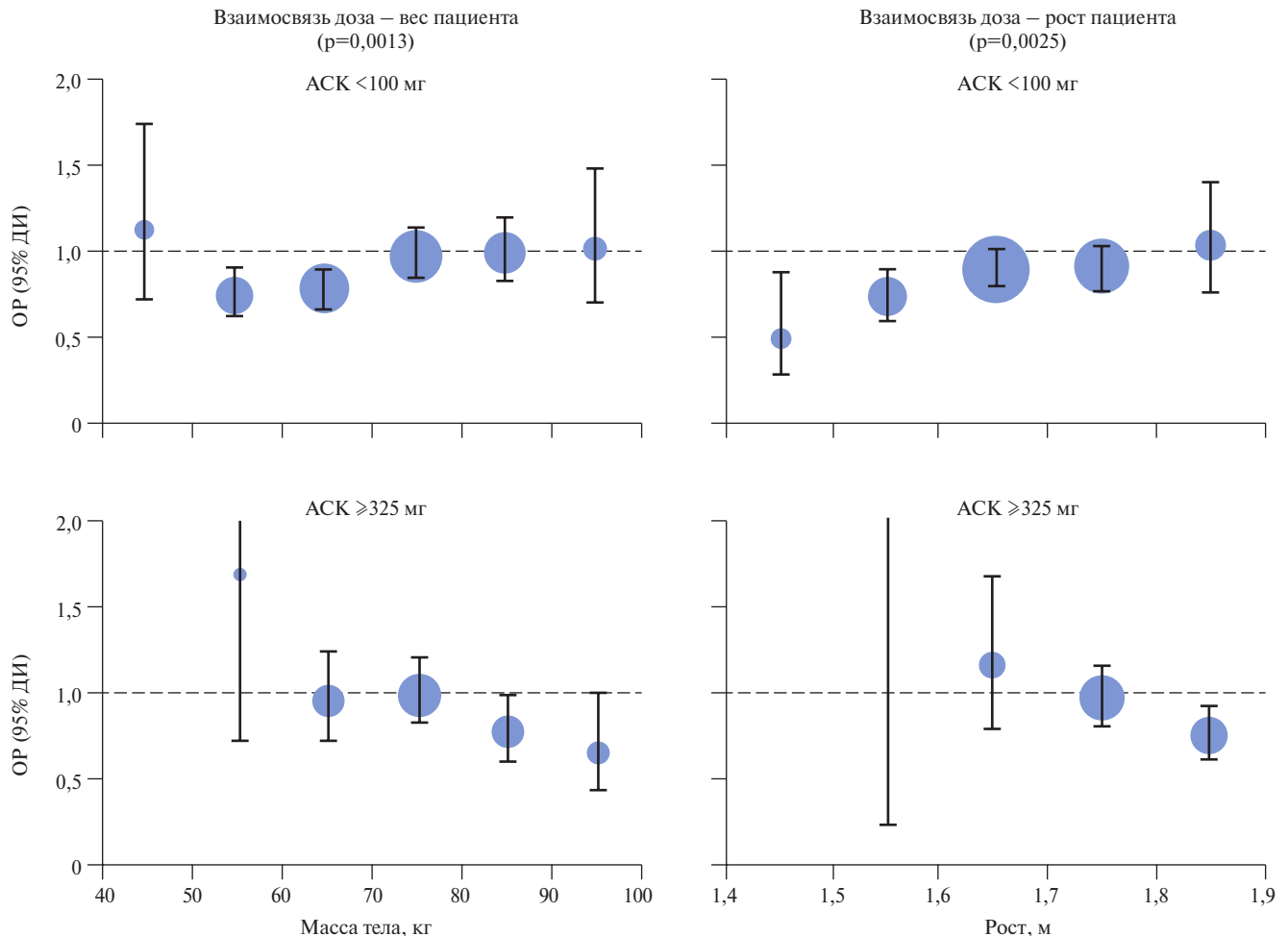


Рис. 4. Влияние АСК в сравнении с контролем на риск сердечно-сосудистых событий в исследованиях по первичной профилактике, стратифицированное по весу и росту пациента и дозе АСК [23].

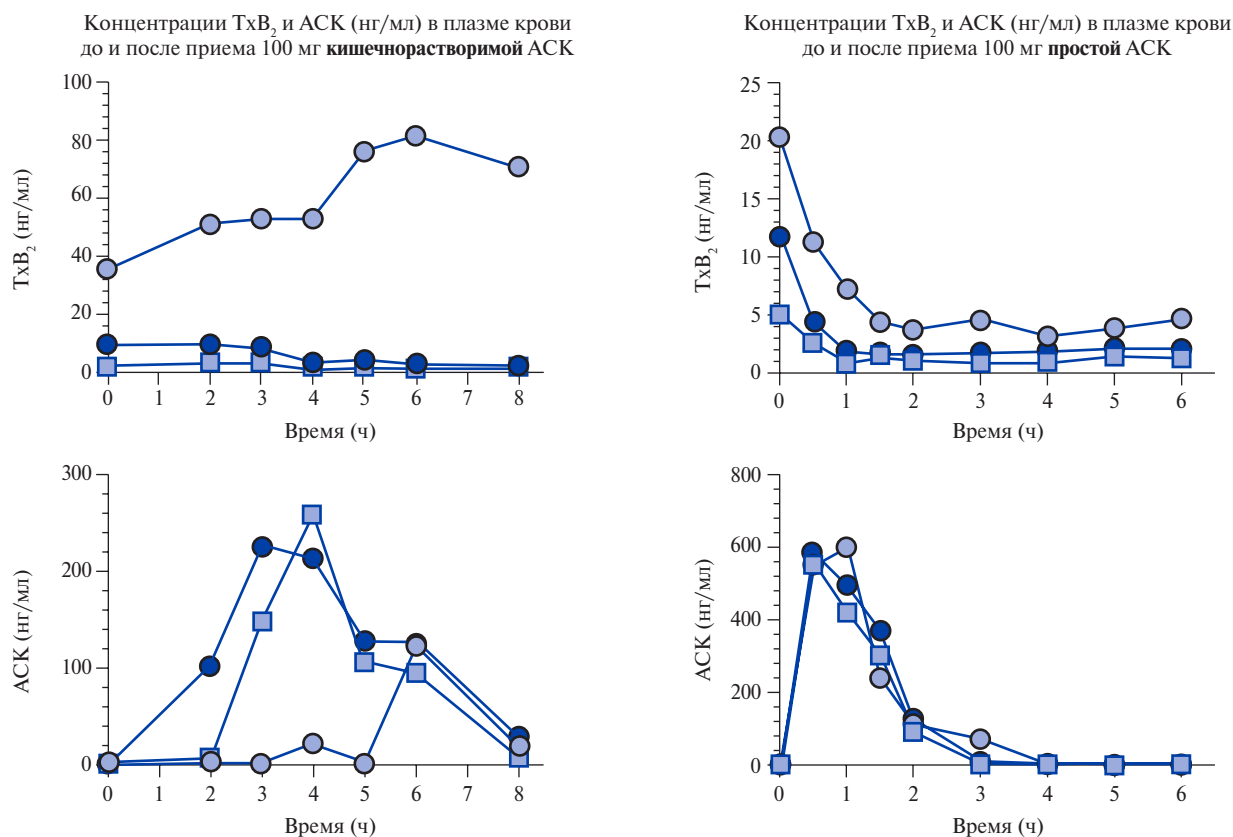
Примечание: в анализ включались пациенты без ожирения ($\text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$).

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков.

тистически значимым. Зависимость эффекта АСК от массы тела пациента сохранялась даже после исключения из анализа пациентов с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). Аналогичный тренд выявлялся при исследовании взаимосвязи дозы АСК и роста пациента (рис. 4).

Soh D, et al., исследование которых вошло в вышеупомянутый обзор Haastrup PF, et al. [51], предположили, что распространению “аспиринорезистентности” могло способствовать увеличение популярности КР АСК [20]. В результате проведения перекрестного исследования биоэквивалентности с участием 71 здорового добровольца авторы сравнили 5 препаратов АСК, три из которых в форме таблеток, покрытых КР оболочкой (75 мг), один препарат простой АСК в форме диспергируемых таблеток (75 мг) и еще один комбинированный препарат, содержащий АСК 25 мг с быстрым высвобождением и дипиридамол 200 мг с модифицированным высвобождением в капсулах (принимался дважды).

Оценивалась концентрация TxB_2 в плазме и индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов до и после 14 дней приема препарата. Согласно дизайну исследования, каждый участник принимал 2 из исследуемых препаратов с 14-дневным отмывочным периодом между курсами. В результате все исследуемые препараты оказались менее эффективными по сравнению с простой формой АСК. Неэффективность терапии (ингибирование синтеза $\text{TxB}_2 < 95\%$) выявлена у 14 участников (ни один из них не принимал простую АСК). В данном исследовании также отмечалась зависимость эффекта АСК от веса пациента. Используя логистическую регрессию, авторы установили, что пациент с массой тела 80 кг имеет 20% риск неэффективности терапии. В целом вероятность неэффективности терапии возрастает с 10 до 50% при увеличении массы тела с 70 до 90 кг, а вероятность неполного терапевтического ответа (ингибирование синтеза $\text{TxB}_2 < 99\%$) возрастает с 40 до 90% при увеличении массы тела с 60 до 100 кг.



	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЭТ, чувствительные к КР АСК	Пациенты с ЭТ, не чувствительные к КР АСК	p
C_{max} , нг/мл	477,6 (333,2-621,5)	425,2 (372,5-672,9)	0 (0-245,4)	0,022
AUC , нг×ч/мл	693,8 (498,8-900,8)	820,2 (709,3-1200)	0 (0-395)	0,004

	Здоровые добровольцы	Пациенты с ЭТ, чувствительные к КР АСК	Пациенты с ЭТ, не чувствительные к КР АСК	p
C_{max} , нг/мл	593,3 (441,3-1164)	740 (559,4-1172)	952,2 (313,7-1096)	0,826
AUC , нг×ч/мл	850,4 (656-1047)	859,4 (638,8-1277)	924,2 (832,9-1141)	0,613

- Здоровые добровольцы
- Пациенты с ЭТ, чувствительные к КР АСК
- Пациенты с ЭТ, не чувствительные к КР АСК

Рис. 5. Медиана концентраций TxB₂ (метаболитов в моче) и АСК в плазме крови до и после приема 100 мг КР и простой АСК здоровыми добровольцами и пациентами с эссенциальной тромбоцитемией [80].

Примечание: данные в таблицах представлены в виде медианы с интерквартильным размахом; время 0 — перед приемом АСК утром в день исследования.
Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимый, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови, AUC — площадь под фармакокинетической кривой.

Проблема низкой биодоступности КР АСК и неполного ингибирования функции тромбоцитов, особенно у пациентов с избыточным весом, нашла отражение в позиции экспертов ESC [79]. “В отсутствие убедительных доказательств преимущества КР АСК по сравнению с ее простыми формами с точки зрения гастроинтестинальной безопасности, следует отдавать предпочтение простой АСК при назначении монотерапии пациентам с ИМТ >35 кг/м² или весом >120 кг. Имеется лишь ограниченное количество данных относительно дозировки АСК пациентам с ИМТ ≥40 кг/м² и перенесшим бариатрическую операцию. Целесообразно удваивать суточную дозу АСК или сокращать интервал дозирования (принимать

препарат дважды в день) у пациентов с ИМТ ≥40 кг/м². Одной из целей терапии должно быть соблюдение долгосрочной приверженности терапии препаратами АСК в низких дозах, в особенности у пациентов с ожирением”. Таким образом, как и у больных СД, у пациентов с ожирением крайне желательно избегать назначения КР АСК. Предпочтения следует отдавать препаратам простой или буферной АСК, частично всасывающихся в желудке и обладающих большей биодоступностью.

Наиболее свежая работа по рассматриваемой теме выполнена Scavone M, et al. [80]. Они исследовали ответ на КР и простую АСК в дозе 100 мг/сут. у 17 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией (сред-

ний возраст 65 лет). Контролем служили 10 здоровых добровольцев (средний возраст 53 года). Пациентам с эссенциальной тромбоцитемией из группы высокого риска по развитию тромбоза крупных сосудов показаны низкие дозы АСК. Однако согласно наблюдениям, полного подавления продукции TxB_2 не достигается примерно у 80% пациентов, принимающих АСК в дозе 100 мг/сут. [81]. Показано, что высокий уровень TxB_2 в плазме спустя 24 ч после приема последней дозы АСК у данных пациентов обусловлен высокой скоростью оборота тромбоцитов и, соответственно, появлением в течение суток в кровотоке новых тромбоцитов с активной ЦОГ, которая не может быть ингибирована в силу короткого $T_{1/2}$ препарата [82]. Прием АСК дважды в сутки приводил к контролю синтеза TxB_2 на протяжении суток [82]. Планируя свое исследование, Scavone M, et al. предположили, что недостаточная эффективность КР АСК в дозе 100 мг/сут. у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией может быть обусловлена сниженной биодоступностью препарата. Тем более, что отсутствие эффекта в первые часы после приема АСК невозможно объяснить повышенной скоростью оборота тромбоцитов. Для проверки гипотезы авторы исследовали концентрацию TxB_2 , АСК и салициловой кислоты в плазме крови непосредственно перед очередной дозой КР АСК (100 мг утром) и в течение 8 ч после ее приема. Помимо этого, изучалась активность АСК-деацетилаз в крови, ингибирование коллаген-индуцированной продукции TxB_2 в присутствии АСК (10-1000 мкмоль) *in vitro*, определялось количество ретикулярных тромбоцитов и общее количество тромбоцитов. Точно такие же исследования проводились после 7-дневного приема простой АСК 100 мг/сут. теми же пациентами и здоровыми добровольцами. В результате исследования установлено, что ингибирование синтеза TxB_2 *in vitro*, как и активность АСК-деацетилаз в крови не различались между группами пациентов и здоровых добровольцев. Однако при приеме КР формы препарата у 6 из 17 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией концентрация АСК и салициловой кислоты в плазме были очень низкими или вовсе неопределяемыми (рис. 5). Эти же пациенты оказались нечувствительными к препарату (критерий: уровень TxB_2 в плазме крови через 6 ч после приема 100 мг КР АСК $>5,61$ нг/мл или $2,28$ нг/ 10^8 тромбоцитов). Интересно, что в группе здоровых добровольцев не отмечалось такой межиндивидуальной вариабельности в фармакокинетике и фармакодинамике КР АСК. В отличие от КР, простая АСК способствовала снижению концентрации TxB_2 в плазме крови у всех пациентов, в т.ч. нечувствительных к КР форме препарата. При этом концентрация АСК и салициловой кислоты в плазме крови была выше, чем после приема КР формы. Авторы рекомендуют для эффективного ингибиро-

вания функции тромбоцитов у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией использовать простую АСК. В данном исследовании уровень TxB_2 в плазме крови у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией значимо коррелировал с количеством ретикулярных тромбоцитов и общим количеством циркулирующих тромбоцитов. Поскольку повышенная скорость оборота тромбоцитов не подтвердилась (% ретикулярных тромбоцитов был в пределах нормы), авторы считают достаточным назначение простой АСК 1 раз/сут. пациентам с нормализованным на фоне циторедуктивной терапии количеством тромбоцитов. При повышенном количестве тромбоцитов может быть целесообразным назначение простой АСК дважды в сут. [80].

В отечественных исследованиях также изучалась проблема “аспиринорезистентности” и антитромбоцитарной эффективности разных форм АСК. В рандомизированном исследовании Ломакин Н. В. и др. сравнивали антиагрегантную активность КР (Тромбо АСС, 100 мг/сут.) и буферной (Кардиомагнил, 75 мг/сут.) АСК у стабильных пациентов с сердечно-сосудистой патологией ($N=60$ пациентов 42-92 лет) [83]. Препараты принимались в течение 7 дней. За резистентность к АСК принималась степень агрегации тромбоцитов ≥ 550 ARU (единиц реактивности на аспирин) в тесте VerifyNow. В исследовании выявлены значимые различия в антиагрегантном действии сравниваемых препаратов АСК. За 7 дней терапии Кардиомагнил способствовал значимо более выраженному подавлению синтеза TxB_2 по сравнению с Тромбо АСС — соответственно, на 54,4% и 34,7% относительно исходного состояния. Это ассоциировалось с меньшим уровнем “резистентности” в группе пациентов, принимавших Кардиомагнил, — 15,4% vs 21,2% при приеме Тромбо АСС ($p \leq 0,05$).

Ранее Баркаган З.С. и Котовщикова Е.Ф. продемонстрировали вариабельный ответ пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и тромбофилиями ($N=379$ пациентов 18-60 лет) на простую (150 мг/сут.), КР (Тромбо АСС, 100 мг/сут.) и буферную (Кардиомагнил, 75 мг/сут.) АСК [61]. Исходно у всех включенных в исследование пациентов отмечалась повышенная спонтанная ($30,2 \pm 2,2\%$) и индуцированная аденозинфосфатом ($80,1 \pm 1,4\%$) и адренином ($84,3 \pm 2,6\%$) агрегация тромбоцитов. Контрольную группу составили 127 здоровых людей того же возраста. Трехмесячная терапия препаратами АСК способствовала снижению средних показателей индуцированной и спонтанной агрегации тромбоцитов. Однако КР форма Тромбо АСС по влиянию на агрегацию тромбоцитов статистически значимо уступала простой АСК и буферной АСК — Кардиомагнилу (рис. 6). Интересно, что частота “аспиринорезистентности” в группе Кардиомагнила

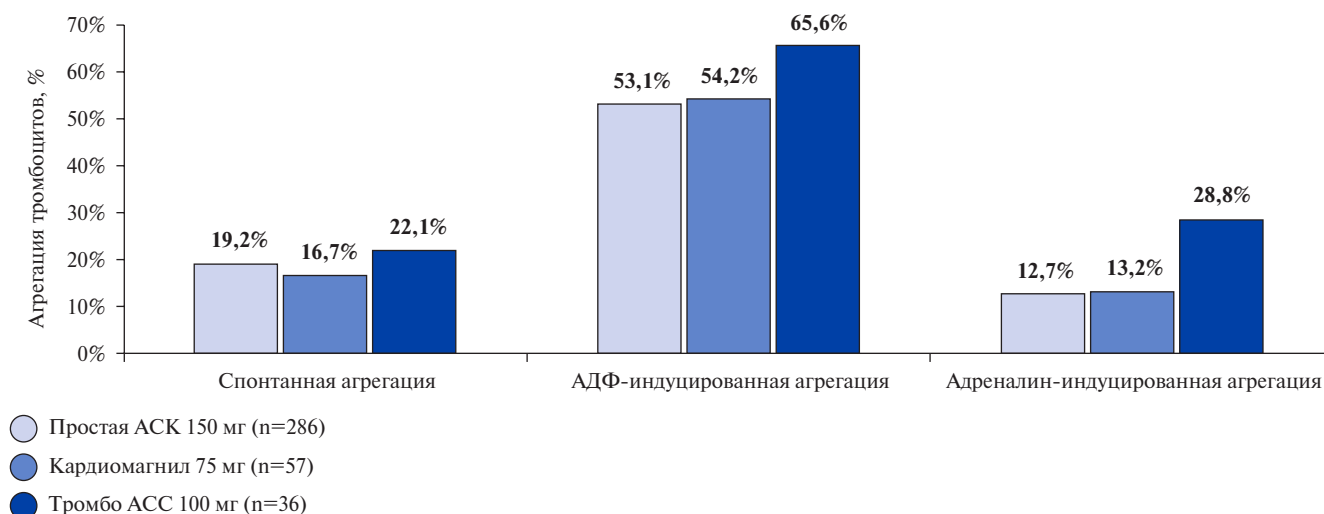


Рис. 6. Влияние разных форм АСК на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов [61].

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота.

была примерно в 2 раза ниже, чем в группе простой АСК, хотя сами авторы не исключают случайный характер этой разницы ввиду малого числа наблюдений. Частота нарушений со стороны ЖКТ была наибольшей при приеме простой АСК и наименьшей — на фоне терапии Кардиомагнилом.

Заключение

Отношение к КР АСК в настоящее время достаточно сдержанное, о чем в т.ч. свидетельствуют клинические рекомендации ESC и позиция экспертов ESC [34, 79]. Буферные антитромботические препараты АСК распространены в Японии, Дании, Прибалтике и других странах постсоветского пространства, России и др. Интересно, что в упомянутом исследовании, впервые доказавшем эффективность АСК во вторичной профилактике инфаркта миокарда и смерти у пациентов с нестабильной стенокардией напряжения [39], использовался препарат буферной АСК в виде шипучего порошка для приготовления раствора для перорального приема. Состав порошка был следующим: АСК 324 мг, лимонная кислота 1000 мг, натрия гидрокарбонат 1904 мг. Пациенты контрольной группы принимали буферный раствор того же состава без АСК (плацебо).

Недостаточная проработанность вопроса “аспиринорезистентности” не умаляет ее клинической значимости: по данным масштабных клинических исследований она четко ассоциируется с ухудшением прогноза заболевания. В исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [84] и CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) [85] пациенты с более высокой концентрацией 11-дегидро-ТхВ₂ в моче имели наибольший риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых со-

бытий — инфаркта миокарда, инсульта или кардиоваскулярной смерти. Метаанализ 20 исследований, в которых участвовали 2930 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, также демонстрирует повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 3,85, 95% ДИ [3,08; 4,80]), смерти (ОШ 5,99, 95% ДИ [2,28; 15,72]) и острого коронарного синдрома (ОШ 4,06, 95% ДИ [2,96; 5,56]) у пациентов с подтвержденной лабораторной “резистентностью” к АСК [86].

Очевидно, истинная резистентность к АСК, обусловленная генетическими полиморфизмами и изменением структуры макромолекул тромбоцитов, — довольно редкое явление. В значительной доле случаев за “аспиринорезистентностью” скрывается так называемая псевдорезистентность к АСК вследствие клинических причин, среди которых нарушение приверженности к терапии, коморбидная патология, а также замедленная и неполная абсорбция АСК из КР формы [87]. Когда-то ставшая популярной КР АСК, в настоящее время рассматривается в качестве частой причины лабораторной “аспиринорезистентности”. Согласно результатам целого ряда клинических исследований, у большинства пациентов, не отвечающих на КР АСК, удается получить достаточный антиагрегантный эффект после переключения на простую форму АСК. К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день клинические исследования разных препаратов АСК ограничиваются изучением их фармакокинетики и оценкой влияния на функциональную активность тромбоцитов. Маловероятно, что в обозримом будущем будет организовано клиническое исследование для прямого сравнения прогностических эффектов разных форм АСК у пациентов с ИБС. Принимая во внимание отсутствие явного протективного действия в отноше-

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ!



- ♥ Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг – доказанная профилактика сердечно-сосудистой смертности²
- ♥ Кардиомагнил 75 мг – лучше профиль безопасности* за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³
- ♥ Защита желудка благодаря антациду в составе¹

* Ниже риск кровотечений по сравнению с препаратами ацетилсалициловой кислоты ≥ 100 мг.

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кардиомагнил. РУ П №013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению: Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки покрытые пленочной оболочкой 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: Нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия. Профилактика повторного инфаркта миокарда. Профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения. Профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг, склонность к кровотечениям (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез), бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП, полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: Внутрь. 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: При подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: Отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

АО «Нижфарм»:

603950; г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7,

тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7228,

e-mail: med@stada.ru, www.stada.ru

STADA

нии слизистой оболочки желудка, наличие более выраженного энтеропатического эффекта, сниженной биодоступности и антитромбоцитарной активности *in vitro*, следует избегать назначения КР АСК в неотложных ситуациях, в частности, при остром коронарном синдроме. По всей видимости, следует также отказаться от применения КР АСК у пациентов с ожирением и СД ввиду существования у них дополнительных причин повышенной активности тромбоцитов и сниженной биодоступности лекарственного препарата. Назначение КР АСК пациентам со стабильной ИБС или другой хронической патологией, сопровождающейся склонностью к тромбообразованию, в каждом конкретном случае должно учитывать потенциальный риск недостаточной эффективности антитромботической терапии.

Напротив, препараты буферной АСК (в частности, Кардиомагнил), аналогично простой АСК, быстро растворяются в желудке, откуда начинается вса-

сывание действующего вещества. Это способствует ускорению наступления эффекта и увеличению биодоступности АСК, обеспечивая более предсказуемое (менее вариабельное) в сравнении с КР формами антитромбоцитарное действие препарата. В конечном итоге прием буферной и простой (желудочно-растворимых) форм АСК ассоциируется с меньшей частотой лабораторной “аспиринорезистентности”. Кроме того, использование буферной АСК по сравнению с КР сопровождается значимо меньшим риском энтеропатического действия и, согласно данным ряда небольших и ретроспективных исследований, позволяет снизить частоту симптомов диспепсии и поражения слизистой оболочки желудка.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО “Нижфарм” (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Литература/References

- Derry S, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults. 2012;2012(4):CD002067. doi:10.1002/14651858.CD002067.pub2.
- McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2012;26:101-12. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.008.
- Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. Pain Med. 2003;4(2):118-24. doi:10.1046/j.1526-4637.2003.03019.x.
- Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R, et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. Clin Ther. 2005;27(7):993-1003. doi:10.1016/j.clinthera.2005.06.002.
- Amann R, Peskar BA. Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. Eur J Pharmacol. 2002;447(1):1-9. doi:10.1016/s0014-2999(02)01828-9.
- 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. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
- Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Scientific and practical rheumatology. 2018;56 (suppl.1):1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56 (прил.1):1-29. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29.
- Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. Am J Hematol. 2004;75(1):40-7. doi:10.1002/ajh.10451.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392(10152):1036-46. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- The ASCEND Study Collab Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1529-39. doi:10.1056/NEJMoa1804988.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med. 2018;379(16):1509-18. doi:10.1056/NEJMoa1805819.
- Hawk ET, Maresso KC. The ASPREE Trial: An Unanticipated Stimulus for Greater Precision in Prevention? JNCI J Natl Cancer Inst. 2021;113(3):221-2. doi:10.1093/jnci/dja115.
- Mayersohn M, Chow MS, Kostenbauder HB, Rowland M. Aspirin. J Am Pharm Assoc. 1977;17(2):107-12. doi:10.1016/s0003-0465(16)34247-1.
- Hogben CA, Schanker IS, Tocco DJ, Brodie BB. Absorption of drugs from the stomach. II. The human. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120(4):540-5.
- Truitt EB Jr, Morgan AM. Absorption of aspirin from the stomach in man. Toxicol Appl Pharmacol. 1960;2:237-41. doi:10.1016/0041-008x(60)90053-3.
- Jirmář R, Widimský P. Enteric-coated aspirin in cardiac patients: Is it less effective than plain aspirin? Cor et Vasa. 2018;60(2):e165-e168. doi:10.1016/j.crvasa.2017.05.011.
- Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. Br J Clin Pharmacol. 1980;10(Suppl 2):285S-290S. doi:10.1111/j.1365-2125.1980.tb01811.x.
- Kim J, Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(3):493-504. doi:10.1007/s11239-015-1307-2.
- Bultas J. Antiplatelet therapy — a pharmacologist's perspective. Cor et Vasa. 2013;55:e86-e94. doi:10.1016/j.crvasa.2013.03.003.
- Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. Stroke. 2006;37(8):2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
- Sagar K, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. J Pharm Biomed Anal. 1999;21(2):383-92. doi:10.1016/s0731-7085(99)00177-6.
- Bhatt DL, Grosser TT, Dong J, et al. Enteric coating and aspirin nonresponsiveness in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of American College of Cardiology. 2017;69:603-12. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.050.
- Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2018;392(10145):387-99. doi:10.1016/S0140-6736(18)31133-4.
- Levy G, Hayes BA. Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy. N Engl J Med. 1960;262:1053-8. doi:10.1056/NEJM196005262622102.
- Leonards JR, Levy G. Effect of pharmaceutical formulation on gastrointestinal bleeding from aspirin tablets. Arch Intern Med. 1972;129(3):457-60.
- Edwards LJ. The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media. Trans. Faraday Soc. 1951;47:1191-210. doi:10.1039/TF9514701191.
- Hamlin WE, Northam JL, Wagner JG. Relationship between *in vitro* dissolution rates and solubilities of numerous compounds representative of various chemical species. J. Pharm. Sci. 1965;54:1651-3. doi:10.1002/jps.2600541119.
- Lolli G, Smith R. Effervescent mixtures as adjuvants to the rapid absorption of ingested drugs. N Engl J Med. 1946;235:80-4. doi:10.1056/nejm194607182350303.
- Carlo PE, Cambos NM, Feeney GC, Smith PK. Plasma levels after the oral administration of acetylsalicylic acid and N-acetyl-p-aminophenol in different forms to human subjects. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1955;44(7):396-9. doi:10.1002/jps.3030440703.
- Nelson E, Schaldemose I. Urinary excretion kinetics for evaluation of drug absorption. I. Solution rate limited and non-solution rate limited absorption of aspirin and benzyl penicillin; absorption rate of sulfaethylthiadiazole. J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1959;48:489-95. doi:10.1002/jps.3030480902.
- Levy G. Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets. J Pharm Sci. 1961;50:388-92. doi:10.1002/jps.2600500503.
- Levy G, Leonards JR, Procknal JA. Interpretation of *in vitro* dissolution data relative to the gastrointestinal absorption characteristics of drugs in tablets. J Pharm Sci. 1967;56(10):1365-7. doi:10.1002/jps.2600561039.
- Gibaldi M, Weintraub H. Quantitative correlation of absorption and *in vitro* dissolution kinetics of aspirin from several dosage forms. J Pharm Sci. 1970;59(5):725-6. doi:10.1002/jps.2600590541.

34. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
35. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
36. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
37. Alekbeyle BJ, Akpoveso OOP, Mohammed RK, Asare BYA. *Pharmacology, Pharmaceutics and Clinical Use of Aspirin: A Narrative Review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020;10(5-s):236-53. doi:10.22270/jddt.v10i5-s.4351.
38. Ivanova OI, Minushkin ON. Antacids in modern therapy of acid-dependent diseases. *Medizinsky sovet*. 2015;13:30-5. (In Russ.) Иванова О.И., Минускин О.Н. Антациды в современной терапии кислотозависимых заболеваний. *Медицинский Совет*. 2015;13:30-5.
39. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective Effects of Aspirin against Acute Myocardial Infarction and Death in Men with Unstable Angina. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(7):396-403. doi:10.1056/NEJM198308183090703.
40. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med*. 1985;313(22):1369-75. doi:10.1056/NEJM198511283132201.
41. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990;336(8719):827-30.
42. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. 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. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
43. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
44. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al.; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51. doi:10.1056/NEJMoa0805002.
45. Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233-40. doi:10.1161/01.CIR.0000163561.90680.1C.
46. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD000535. doi:10.1002/14651858.CD000535.pub3.
47. Puchinian NF, Furman NV, Malinova LI, Dolotovskaya PV. Monitoring of the effectiveness of antiplatelet therapy in cardiology practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(1):107-15. (In Russ.) Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антиромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(1):107-15. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115.
48. Melnik AA. Laboratory methods for assessing the functional activity of platelets and their clinical significance. The medical newspaper "Zdorov'ya Ukrainy 21 storichcha". 2016; 3(376):56-7; 7(380):90-1. (In Russ.) Мельник А.А. Лабораторные методы оценки функциональной активности тромбоцитов и их клиническое значение. *Медицина газета "Здоров'я України 21 сторіччя"*. 2016; 3(376):56-7; 7(380):90-1.
49. Komarov AL, Panchenko EP. Platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;3(3):25-34. (In Russ.) Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. *Российский кардиологический журнал*. 2015;3(3):25-34. doi:10.15829/1560-4071-2015-03-25-34.
50. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):961-5. doi:10.1016/s0735-1097(02)03014-0.
51. Haastруп PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):212-5. doi:10.1111/bcpt.12362.
52. Walker J, Robinson J, Stewart J, Jacob S. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2007;6(4):519-22. doi:10.1510/icvts.2007.155788.
53. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1. doi:10.1186/1472-6904-1-1.
54. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2218-24. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02248.x.
55. Endo H, Hosono K, Inamori M, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2009;44(6):544-9. doi:10.1007/s00535-009-0040-z.
56. Endo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44(10):833-8. doi:10.1016/j.dld.2012.05.016.
57. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):803-9. doi:10.3109/00365521.2011.568522.
58. Endo H, Sakai E, Taniguchi L, et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):826-34. doi:10.1016/j.gie.2014.03.024.
59. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(3):181-91. doi:10.5414/CP201997.
60. Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, et al. The effect of acetylsalicylic acid preparations on the morphofunctional state of the gastric mucosa in elderly cardiological patients. *Serdze*. 2013;12(3):145-50. (In Russ.) Яковенко Э.П., Краснolобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013;12(3):145-50.
61. Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of the main and side effects of various forms of acetylsalicylic acid. *Clinical pharmacology and therapy*. 2004;13(3):1-4. (In Russ.) Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(3):1-4.
62. 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(9039):1413-6. doi:10.1016/S0140-6736(96)01254-8.
63. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):563-71. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01476.x.
64. Banoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. *Ann Pharmacother*. 2002;36(1):163-6. doi:10.1345/aph.18325.
65. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367(9510):606-17. doi:10.1016/S0140-6736(06)68040-9.
66. Macchi L, Sorel N, Christiaens L. Aspirin Resistance: Definitions, Mechanisms, Prevalence, and Clinical Significance. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12(2):251-8. doi:10.2174/138161206775193064.
67. Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *Journal of Vascular Surgery*. 2009;50:1500-10. doi:10.1016/j.jvs.2009.06.023.
68. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance — fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(1):42-50. doi:10.1038/ncpcardio0728.
69. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions. *Blood*. 2007;109(6):2285-92. doi:10.1182/blood-2006-01-010645.
70. Altman R, Lucardi HL, Muntaner J, Herrera RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? *Thromb J*. 2004;2(1):1. doi:10.1186/1477-9560-2-1.
71. Ebrahimi P, Farhadi Z, Behzadifar M, et al. Review Article Prevalence rate of laboratory defined aspirin resistance in cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020;11:124-34. doi:10.22088/cjim.11.2.124.
72. Schwartz KA. Aspirin resistance: a clinical review focused on the most common cause, noncompliance. *Neurohospitalist*. 2011;1(2):94-103. doi:10.1177/1941875210395776.
73. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
74. Ferretti G, Rabini RA, Bacchetti T, et al. Glycated low-density lipoproteins modify platelet properties: a compositional and functional study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2180-4. doi:10.1210/jcem.87.5.8466.
75. Simeone P, Boccatonda A, Liani R, Santilli F. Significance of urinary 11-dehydrothromboxane B2 in age-related diseases: Focus on atherothrombosis. *Ageing Res Rev*. 2018;48:51-78. doi:10.1016/j.arr.2018.09.004.
76. Knebel SM, Sprague RS, Stephenson AH. Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015;116:7:131-5. doi:10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002.

77. Koch KL, Calles-Escandón J. Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(1):39-57. doi:10.1016/j.gtc.2014.11.005.
78. Petrucci G, Zaccardi F, Giarretta A, et al. Obesity is associated with impaired responsiveness to once-daily low-dose aspirin and *in vivo* platelet activation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(6):885-95. doi:10.1111/jth.14445.
79. Rocca B, Fox KAA, Ajan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672-86f. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.
80. Scavone M, Rizzo J, Femia EA, et al. Patients with Essential Thrombocythemia may be Poor Responders to Enteric-Coated Aspirin, but not to Plain Aspirin. *Cellular Haemostasis and Platelets.* 2020;120(10):1442-53. doi:10.1055/s-0040-1714351.
81. Dragani A, Pascale S, Recchiuti A, et al. The contribution of cyclooxygenase-1 and -2 to persistent thromboxane biosynthesis in aspirin-treated essential thrombocythemia: implications for antiplatelet therapy. *Blood.* 2010;115(05):1054-61. doi:10.1182/blood-2009-08-236679.
82. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. *Blood.* 2012;119(15):3595-03. doi:10.1182/blood-2011-06-359224.
83. Lomakin NV, Rusanova AV, Buryachkovskaya LI, et al. Comparison of antiplatelet efficacy of different forms of acetylsalicylic acid. *Heart: a journal for practicing physicians.* 2014;78(4):206-14. (In Russ.) Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И. и др. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2014;78(4):206-14.
84. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002;105(14):1650-5. doi:10.1161/01.cir.0000013777.21160.07.
85. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, et al.; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance (CHARISMA) Investigators. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation.* 2008;118(17):1705-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768283.
86. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008;336(7637):195-8. doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE.
87. Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudo-resistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013;127(3):377-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.