

Антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца

О.В. Ермакова*, Е.В. Кокурина, Н.Г. Кучерявая, Е.В. Бочкарева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии.
Москва, Россия

Anti-platelet therapy in coronary heart disease

O.V. Ermakova*, E.V. Kokurina, N.G. Kucheryavaya, E.V. Bochkareva

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Применение новой отечественной формы ацетилсалициловой кислоты (АСК) препарата Асколонг может существенно увеличить приверженность пациентов длительной антиагрегантной терапии. Асколонг в дозе 12,5 мг при его трансмукозном поступлении из полости рта в системное кровообращение практически не оказывает отрицательного действия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, являющегося основной причиной отказа больных от лечения многими пероральными формами АСК. Асколонг обладает таким же антиагрегантным действием, как и современный кишечнорастворимый препарат АСК ТромбоАСС, содержащий в 8 раз большую, чем асколонг дозу АСК и оказывающий раздражающее действие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны у 40% больных.

Ключевые слова: новые формы ацетилсалициловой кислоты, антиагрегантный эффект, побочные явления, Асколонг.

A new, produced in Russia, form of acetylsalicylic acid (ASA), Askolong, could substantially improve patients' compliance to long-term anti-aggregant therapy. Oral Askolong (12,5 mg) is absorbed via oral mucosa and does not cause gastrointestinal adverse effects, which are the main reason for treatment discontinuation in patients prescribed most oral ASA forms. Askolong demonstrates anti-aggregant effects similar to those for intestinally absorbed ASC medication ThromboASS. The latter dose of ASA is eight times higher, and gastrointestinal adverse effects are registered in 40% of the patients.

Key words: New forms of acetylsalicylic acid, anti-aggregant effect, adverse effects, Askolong.

Современное состояние проблемы

Ацетилсалициловая кислота (АСК) в настоящее время является широко используемым и, возможно, наиболее полно изученным лекарственным средством в мире. Несмотря на более чем 100-летний период применения этого препарата в медицинской практике, еще далеко до раскрытия его полного терапевтического потенциала и механизма действия. В последние годы с позиций доказательной медицины выявлена целесообразность назначения АСК самым разным категориям больных [12,13], однако спектр показаний для ее применения по-прежнему расширяется, хотя вопрос об оптимальных дозах АСК остается открытым с позиций эффективности и безопасности. Продолжается

поиск новых лекарственных форм АСК, использование которых могло бы существенно снизить ее отрицательное воздействие на слизистую оболочку гастродуоденальной зоны.

Механизм действия и клиническая эффективность АСК

Роль тромбоцитов в первичном гемостазе

Пусковая роль тромбоцитов в первичном гемостазе обусловлена их функциональной активностью, что предполагает способность тромбоцитов совершать ряд закономерных, последовательных и взаимообусловленных превращений — адгезию, агрегацию и реакцию высвобождения. Рассматривая эти факторы в качестве ключевых, нельзя не упомянуть о другой, не менее

© Коллектив авторов, 2009
E-mail: ekokurina@gnicpm.ru
Тел.: 8(495)621-62-23, факс: 8(495)627-03-05

[Ермакова О.В. (*контактное лицо) — мл. н.с. лаборатории оптимизации медикаментозной профилактики в первичном здравоохранении отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, Кокурина Е.В. — вед. н.с., Кучерявая Н.Г. — ст. н.с., Бочкарева Е.В. — руководитель лаборатории].

важной, функции тромбоцитов, опосредованно влияющей на этот процесс. Тромбоциты в настоящее время рассматриваются как клетки, активно синтезирующие гуморальные факторы, воспалительные медиаторы, причем сам процесс воспаления может способствовать локальному тромбозу, который в свою очередь усугубляет воспаление. Противовоспалительная стратегия может лимитировать тромбообразование также как и антитромботическая терапия (АТТ) способна уменьшать воспалительный процесс в стенках сосудов, прерывая сформировавшийся порочный круг. В связи с этим можно предположить, что ряд противовоспалительных препаратов может обладать также и антиагрегантным механизмом действия.

Механизм тромбообразования

Тромбообразование представляет собой сложный многоэтапный процесс, реализующийся тремя взаимодействующими между собой компонентами: эндотелием стенок кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментами системы [5,18].

Тесная связь между интимой кровеносных сосудов и тромбоцитами способствует объединению их в общий механизм — сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Его же обозначают как первичный гемостаз, выполняющий ведущую роль в начальной остановке кровотока в зоне микроциркуляции (МЦ) [20]. Формирование фибриновых сгустков происходит и обозначается как вторичный коагуляционный гемостаз. Он начинается на основе первичного и следует за ним. Благодаря вторичному гемостазу образуется красный кровяной тромб, состоящий, главным образом из фибрина и форменных элементов крови. Он обеспечивает окончательную остановку кровотечения из поврежденных сосудов [7,26].

Установлено, что антиагрегационные свойства стенки сосудов обеспечиваются различными механизмами, основным из которых является выработка эндотелиальными клетками вазоактивного простагландина — простациклина (PGI_2) [1].

В настоящее время известно, что PGI_2 синтезируется в эндотелиальных клетках из арахидоновой кислоты вследствие активации целого ряда внутриклеточных ферментов, в первую очередь циклооксигеназы (ЦОГ) [4]. Основные механизмы действия PGI_2 заключаются в локальной вазодилатации и мощном антиагрегантном влиянии на тромбоциты. Физиологическая роль этих механизмов заключается в предотвращении тромбоцитарных наслоений вне зоны повреждения эндотелия сосудов [1,4].

Биологическое действие PGI_2 направлено на уравновешивание агрегантных и вазоконстриктивных механизмов, связанных с активацией тромбоцитов и выделением простагландина — тромбоксана A_2 (TxA_2). TxA_2 является физиологическим антагонистом PGI_2 . Он обладает мощным вазоконстриктивным действием, особенно на коронарные артерии (КА) и известен как сильнейший индуктор агрегации тромбоцитов (АТр),

стимулирующий все ее фазы и делающий последнюю необратимой [4].

Вирхов Р. (1856) выделил три основных патологических процесса, необходимых для развития тромбоза: повреждение сосудистого эндотелия, активация механизмов свертывания крови и нарушение гемодинамики [28,29].

Пусковую роль в процессе артериального тромбообразования играет повреждение стенки кровеносных сосудов, вследствие чего тромбоциты вступают в контакт с незащищенными микрофибриллами коллагена из глубоких слоев сосудистой стенки. Кровяные пластинки набухают и приклеиваются (адгезируют). Главным стимулятором адгезии служит коллаген. Адгезия тромбоцитов к коллагену не связана с TxA_2 и PGI_2 , или факторами, влияющими на их продукцию. Адгезия тромбоцитов — это первый этап в развитии тромба [14].

Параллельно адгезии протекает процесс АТр — набухание и склеивание их между собой с образованием отростков и наложением агрегатов на участок повреждения сосуда. К индукторам АТр относятся: коллаген, тромбин, TxA_2 , аденозиндифосфат (АДФ), гемодинамические факторы, фибриноген, катехоламины, серотонин, вазопрессин, плазмин, бактерии, вирусы, раковые клетки и др. Механизм внутрисосудистой АТр определяется спецификой действия индукторов агрегации, их способностью стимулировать различные фазы агрегационного процесса [11,22,38].

Таким образом, процесс формирования тромбоцитарной пробки состоит из трех основных этапов: этап первичной адгезии тромбоцитов к эндотелиальным структурам сосудистой стенки; этап обратимой, а затем необратимой АТр с фиксацией агрегатов на первично адгезировавших кровяных пластинках с образованием тромбоцитарной пробки; заключительный этап, который характеризуется утратой тромбоцитами их клеточной обособленности, слиянием их друг с другом и образованием вязкого, гомогенного, непроницаемого для крови и плазмы тромбоцитарного тромба.

Свертывание крови представляет собой ферментативный процесс, осуществляемый путем последовательной активации факторов свертывания плазмы в их тесной взаимосвязи с тромбоцитами. Он может ускориться либо путем активации собственно свертывающей системы (внутренней), либо благодаря высвобождению тканевого тромбопластина (внешняя система). Далее процесс свертывания продолжается общим путем до образования фибрина [41,49].

Собственно свертывающая система стимулируется адсорбцией фактора XII на инородной поверхности (коллагене). Затем происходит последовательная активация XII, XI, IX, VIII факторов свертывания, участвующих только во внутреннем механизме активации. Образующийся комплекс из VIII и IXa факторов приводит к активации X фактора. Для максимальной скорости этого превращения необходимы фосфолипиды

(ФЛ) из агрегированных тромбоцитов и ионы кальция (Ca^{2+}) [8,30,44].

Внешняя система начинает свое действие с высвобождения тканевого тромбопластина (ТТП), смеси белка с ФЛ, что приводит к активации VII фактора. Вместе с Ca^{2+} , ФЛ и ТТП фактор VII участвует в активации фактора X [29,43].

Существуют определенные отличия механизмов формирования тромбов в артериальном и венозном руслах. В формировании артериального тромбоза важную роль играет сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, активирующийся в ответ на повреждение эндотелия, в то время как в формировании венозного тромбоза ведущее значение принадлежит плазменному гемостазу, нарушению гемодинамики в ответ на повреждение клапанного аппарата и нарушение тонуса вен [37].

Применение АСК, обладающей выраженным блокирующим влиянием на ЦОГ активность тромбоцитов, возможно, более эффективно у больных с артериальным тромбозом и тромбоэмболией (ТЭ). Наличие общих механизмов тромбообразования, свидетельствует о возможности применения АСК и при венозных тромбозах, но с меньшей эффективностью [9].

Агрегация тромбоцитов и противотромботическое действие АСК

Известно, что противотромботические свойства АСК связаны с угнетением функциональной активности тромбоцитов [50]. Практически все функции тромбоцитов реализуются в процессе адгезии и агрегации. Процесс агрегации кровяных пластинок состоит из ряда сменяющихся фаз. Под действием индукторов агрегации происходит обратимое изменение формы тромбоцитов. Последние из дисковидных становятся овоидными с многочисленными псевдоподиями. Изменение формы активированных тромбоцитов происходит вследствие внутреннего сократительного релаксационного феномена, обусловленного увеличением содержания в цитоплазме клеток ионизированного Ca^{2+} , активирующего контрактильные белки кровяных пластинок [46].

После изменения формы клеточная мембрана тромбоцитов становится очень податливой и может вступать в тесный контакт с соседними клетками. Тесные клеточные взаимоотношения необходимы для формирования тромбоцитарного агрегата.

На мембране тромбоцита расположено несколько специфических рецепторов, с которыми взаимодействуют индукторы агрегации. Предполагается, что на первом этапе все индукторы действуют однотипно: после образования комплекса индуктор-рецептор внутрь клетки передается сигнал, активирующий фосфорилирование, мобилизацию в цитоплазму ионов Ca^{2+} и деформацию клеток. Происходит множество одновременных взаимодействий между клеточными мембранами, приводящих к первичной АТр. Предполагается, что в процессе агрегации между клетками образуется мостик, состоящий из фактора

Виллебрандта, АДФ, Ca^{2+} . В роли кофакторов агрегации выступают белки, имеющие фибриллярную структуру, в частности фибриноген и коллаген [22,38].

Повышение концентрации ионов Ca^{2+} в цитоплазме стимулирует не только сократимость, но и активность тромбоцитарного фермента — фосфолипазы A_2 . Последняя, расщепляя фосфолипидные мембраны, приводит к высвобождению жирных кислот (ЖК), главным образом арахидоновой. Эта кислота является субстратом для фермента ЦОГ. ЦОГ, содержащаяся как в стенке сосуда, так и в тромбоцитах, превращает арахидоновую кислоту в эндопероксид. Дальнейшее превращение эндопероксида зависит от его локализации. В неповрежденной сосудистой стенке эндопероксид будет превращаться в PGI_2 и препятствовать распространению тромбоцитарного агрегата. В месте повреждения, напротив, он будет превращаться под действием тромбоцитарного фермента в TxA_2 , оказывающий мощный проагрегантный и вазоконстриктивный эффект [5,36].

В процессе первичной АТр происходит высвобождение из клеток биологически активных веществ (серотонина, адреналина, гистамина, ФЛ и белков с прокоагулянтной активностью, В-тромбоглобулина и др.) и синтез TxA_2 . Выделившиеся при первичной АТр TxA_2 и другие биологически активные вещества стимулируют вторичную АТр. Стабилизация клеточных агрегатов происходит вследствие полимеризации фибрина при активации тромбина. До этой стадии АТр является обратимой [36,43].

Одним из существенных механизмов регулирования взаимодействия между тромбоцитами и эндотелиальными клетками стенки сосудов является существующее в физиологических условиях динамическое равновесие между PGI_2 и TxA_2 . Механизм действия TxA_2 связывают с угнетением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и выделением из тромбоцитов АДФ [49]. Синтез TxA_2 происходит в основном в тромбоцитах, однако имеются данные, что небольшое его количество образуется практически во всех сосудах, фибробластах легких, макрофагах, микросомах радужной оболочки глаза [36,43].

В последние годы было высказано предположение, что PGI_2 и TxA_2 , действуя разнонаправленно, обеспечивают в организме физиологический баланс, который определяет нетромбогенность неповрежденной сосудистой стенки и образование гемостатической пробки при повреждении сосудистого эндотелия, одновременно препятствуя чрезмерному нарастанию тромбоцитарной массы. Иными словами система TxA_2 – PGI_2 определяет активность тромбоцитов и их взаимоотношение со стенкой сосудов [5]. Нарушению этого баланса придается большое значение в происхождении микроокклюзии и изменении тонуса КА при ишемической болезни сердца (ИБС) и развитии инфаркта миокарда (ИМ) [17].

Показано, что при атеросклеротическом поражении сосудов у больных ИБС, в частности при наличии

нестабильной стенокардии (НС), острого ИМ (ОИМ), снижается синтез PGI_2 , уменьшается количество рецепторов PGI_2 на тромбоцитах и повышается уровень TxA_2 в крови периферических вен и коронарного синуса [19]. Высказывают предположение, что уменьшение синтеза PGI_2 и повышение концентрации TxA_2 служат важными факторами тромбоцитарной окклюзии и спазма КА — одним из ведущих механизмов развития острой коронарной недостаточности [2].

Оценивая современные данные о механизмах сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия, можно прийти к заключению о ключевой роли фермента ЦОГ как в активации тромбоцитов за счет синтеза TxA_2 , так и в антиагрегантной защите эндотелия за счет синтеза PGI_2 . Сделанный вывод имеет важное значение для понимания механизма действия АСК.

Широкое применение АСК основывается на ее жаропонижающем, болеутоляющем и противотромботическом действии. Все механизмы этих процессов, так или иначе, связаны с угнетением синтеза простагландинов. Основным механизмом действия АСК является необратимое ацетилирование и, тем самым, постоянная инактивация ЦОГ, которая превращает арахидоновую кислоту в циклические эндопероксиды PGG_2 и PGH_2 . Таким образом предотвращается их дальнейшее превращение в 5 простагландинов (PGI_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGD_2 , PGE_2 и TxA_2), являющихся конечными продуктами каскада арахидоновой кислоты. Угнетением синтеза перечисленных простагландинов объясняется развитие анальгетического, гипотермического и антиагрегантного эффектов АСК [50].

При ССЗ наиболее часто развивается дисбаланс между PGI_2 и TxA_2 , действующих антагонистически на сосудистый тонус и АТр. Антиагрегантный механизм действия АСК в первую очередь связан с ацетилированием ЦОГ, угнетением синтеза TxA_2 . Тромбоцит, являясь безъядерной клеткой, не обладает способностью вновь синтезировать ЦОГ, а необратимая блокада ЦОГ приводит к тому, что тромбоциты, в оставшееся время своей жизни (7–10 дней) теряют способность инициировать вазоспастические реакции и участвовать во вторичной, гидродинамически прочной агрегации [17]. Лишь новые, молодые тромбоциты, поступающие из костного мозга в систему кровообращения, обладают функциональной способностью в полном объеме. Следовательно, уже при первом контакте с АСК происходит необратимое ингибирование ЦОГ тромбоцитов, блокирующее синтез TxA_2 и вызывающее торможение вазоконстрикции и вторичной АТр. Необратимый характер ингибирования ЦОГ послужил поводом для возобновления дискуссии об оптимальной кратности приема АСК для поддержания эффективного противотромботического действия. На практике для этих целей АСК наиболее часто назначается 1 раз в сутки [24]. Вместе с тем, высказываются мнения о необходимости более редкого (1 раз в несколько дней) применения АСК (Аспирин), учитывая необратимость процесса ингибирования ЦОГ и замедленную смену тромбоци-

тарного пула [30]. Вероятно, частота приема Аспирин в противотромботических целях должна подлежать дальнейшему изучению.

В последние годы продолжает дискутироваться вопрос об оптимальной дозе АСК, необходимой для коррекции функциональных нарушений тромбоцитов. Эта проблема связана с влиянием АСК на эндотелий сосудов. Известно, что АСК также инактивирует ЦОГ и в эндотелии сосудистой стенки, препятствуя синтезу PGI_2 . В отличие от тромбоцитов, эндотелиальные клетки, содержащие ядро, могут восстановить синтез фермента ЦОГ и, следовательно, PGI_2 в течение нескольких часов после воздействия АСК. Следовательно, механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ тромбоцитов. Существует предположение, что влияние АСК на ЦОГ тромбоцитов более выраженное, чем на ЦОГ в сосудистом эндотелии [6].

В экспериментальных исследованиях было показано, что АСК в больших дозах может угнетать выработку в сосудистой стенке PGI_2 — активного ингибитора адгезии и АТр и, тем самым, способствовать развитию опасной ситуации. В небольших дозах препарат подавляет синтез TxA_2 и существенно не влияет на образование PGI_2 [33]. Проведенные ранее исследования показали, что не только АСК в дозе 125–300 мг/сут. эффективно ингибирует АТр, но и очень низкие дозы АСК от 20 до 40 мг/сут. вызывают полное подавление синтеза TxA_2 [32]. В пользу возможности применения небольших доз АСК свидетельствуют экспериментальные и некоторые клинические исследования, показавшие отсутствие корреляции между дозой препарата и анти-тромботическим эффектом. Таким образом, несмотря на результаты многоцентровых исследований, вопрос об оптимальной дозе АСК для профилактики артериальных тромбозов и эмболий продолжает оставаться до конца неясным.

Профилактика ССЗ при лечении антиагрегантами

В настоящее время накоплен большой опыт клинических испытаний, доказавших эффективность АСК в предотвращении ТЭ осложнений [45]. В этих исследованиях изучали профилактическое или терапевтическое применение АСК при различных коронарных, мозговых и периферических циркуляторных нарушениях, обусловленных стенозированием или ТЭ окклюзией соответствующих сосудов. Среди них ИБС, стенокардия, ИМ, транзиторные нарушения мозгового кровообращения (ТНМК), инсульт (МИ), окклюзивные поражения периферических артерий, постоперационные тромбозы. В этом обзоре будет рассмотрена роль АСК в первичной и вторичной профилактике ИБС.

Вторичная профилактика ССЗ: эффективность и переносимость АСК в сравнении с другими антиагрегантами

Мета-анализ, выполненный в 1994г Международным комитетом по анализу испытаний антитромбоци-

тарных препаратов [10], включивший 142 исследования по вторичной профилактике у > 73 тыс. больных с атеросклеротическим поражением различной локализации, показал, что терапия антиагрегантами на ~ 25% снижает риск развития ИМ, МИ и сосудистой смерти. Атеросклеротический процесс поражает одновременно несколько сосудистых областей, поэтому направленность действия аспирина не ограничивается влиянием только на один орган или систему, а имеет весьма широкое воздействие на различные клинические проявления атеротромбоза. Вместе с тем этот мета-анализ оставил недостаточно изученными вопросы об эффективности терапии антитромбоцитарными препаратами у некоторых групп пациентов высокого риска: с мерцательной аритмией (МА), стабильной стенокардией, периферическим сосудистым поражением.

Результаты последнего крупного мета-анализа, опубликованного в январе 2002г [13], проведенного Оксфордской группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов и охватившего 287 исследований > 200 тыс. пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показали, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на одну четверть, нефатального ИМ на одну треть, нефатального МИ на одну четверть, сосудистую смертность на одну шестую.

Снижение абсолютного риска развития сосудистых осложнений при терапии антитромбоцитарными препаратами на протяжении 2 лет среди лиц, перенесших ИМ, составляет: 36 на 1 тыс. пациентов; у больных ОИМ, лечившихся в течение 1 мес. — 38 на 1 тыс.; у пациентов, перенесших МИ или ТНМК и лечившихся в течение 2 лет — 36 на 1 тыс.; у лиц с острым МИ, принимавших АСК в течение 3 нед. — 9 на 1 тыс.; у пациентов с высоким риском (стабильная стенокардия, периферический атеросклероз, МА), получающих АСК в течение 2 лет — 22 на 1 тыс. [13].

Было показано, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут.) также эффективно, как и средних (160–325 мг/сут.) или высоких доз (500–1500 мг/сут.), хотя подчеркивается, что в ряде “острых” ситуаций начальная доза должна быть не ≥ 150 мг [13].

Мировой опыт, основанный на результатах многочисленных исследований, свидетельствует, что назначение Аспирина пациентам с различными клиническими проявлениями атеросклеротического поражения: при НС, с ОИМ как Q-ИМ, так и неQ-ИМ, ишемическим МИ, больным после перенесенного ИМ, МИ и ТНМК, аортокоронарного шунтирования, баллонной ангиопластики, при периферическом сосудистом поражении, стабильной стенокардии позволяет снизить количество тромботических осложнений.

Аспирин блокирует лишь путь активации тромбоцитов, связанный с ингибированием ЦОГ. В последние годы появились новые пероральные препараты, ингибирующие АДФ-зависимую активацию IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — тенонопридины. Результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to

prevent Recurrent Events) показали, что комбинация представителя тенонопридинов — клопидогрела и Аспирина, имеет преимущество у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в частности, у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST) на электрокардиограмме (ЭКГ) по сравнению с монотерапией Аспирином, на фоне введения гепарина [16].

Применение антиагрегантов в первичной профилактике ССЗ

После того, как была установлена положительная роль Аспирина во вторичной профилактике ССЗ, были предприняты усилия по изучению его эффективности при первичной профилактике. Для этого в 80–90-х годах прошлого века были организованы два крупных проспективных исследования, в которых Аспирин длительное время назначали лицам без каких-либо предшествующих ССЗ. Первое исследование проводилось в США среди 22 тыс. врачей, мужчин в возрасте 40–84 лет, срок наблюдения составил 5 лет, доза Аспирина — 325 мг/сут. через день [42]. Исследование было двойным слепым и плацебо-контролируемым. Второе исследование было проведено в Англии среди > 5 тыс. врачей, мужчин в возрасте 50–78 лет, срок наблюдения — 6 лет, доза Аспирина составила 500 мг/сут. [31]. Две трети исследуемых получали Аспирин, одна треть — нет. В первом исследовании риск развития нефатального ИМ достоверно снизился на $44\pm 9\%$, а во втором на $3\pm 9\%$ ($p < 0,05$). В обоих исследованиях общая сердечно-сосудистая смертность достоверно не изменилась, а риск развития геморрагического МИ повысился на 19 ± 15 и $13\pm 24\%$ соответственно.

В 1998г были опубликованы результаты исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment Study) [21], в котором изучали возможность применения малых доз у больных с артериальной гипертензией (АГ) при условии достижения нормального уровня диастолического артериального давления (ДАД). Исследование было двойным слепым и плацебо-контролируемым. Назначение Аспирина уменьшало частоту сердечно-сосудистых событий (ИМ, МИ, сердечно-сосудистая смерть) на 15%, ИМ на 36%. Количество фатальных геморрагических осложнений было одинаковым в группах Аспирина и плацебо.

На основании полученных данных Европейским обществом кардиологов в 1998г был сделан вывод о целесообразности использования Аспирина для первичной профилактики лицами с ФР развития ССЗ, за исключением пациентов с плохо контролируемой АГ [48].

Вопрос о целесообразности применения Аспирина в качестве средства первичной профилактики ИБС у женщин среднего и пожилого возраста остается открытым. В 2005г опубликованы итоги исследования Women's Health Study, в котором приняли участие ~ 40 тыс. здоровых женщин в возрасте ≥ 45 лет [34]. В течение ~ 10 лет сравнивали результаты терапии Аспирином

в дозе 100 мг/сут. через день и плацебо. Риск комбинированной первичной конечной точки (нефатальные ИМ и МИ, смерть от сердечно-сосудистых причин) снизился недостоверно на 9% ($p=1,13$). В то же время лечение Аспирином привело к снижению риска основных сердечно-сосудистых исходов на 26%, ишемического МИ на 30% и ИМ на 34% у женщин в возрасте ≥ 65 лет. Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе Аспирина была выше, чем в группе плацебо — 4,6% и 3,8% соответственно. Полученные данные подтверждают эффективность аспирина в первичной профилактике ССО у здоровых женщин, особенно в возрасте > 65 лет.

На основании данных Американской ассоциации по изучению роли Аспирина в первичной профилактике ССЗ был сделан вывод о целесообразности приема Аспирина пациентами при наличии ФР ССЗ, включая мужчин > 40 лет, женщин в постменопаузе и более молодых пациентов при наличии у них АГ, СД и курения. Эффективная доза Аспирина для первичной профилактики может составлять 75 мг/сут. [13].

Таким образом, учитывая более чем 100-летний опыт применения, Аспирин остается наиболее доступным и широко используемым как для первичной, так и для вторичной профилактики ССЗ в качестве антиагрегантного препарата.

Побочные эффекты АСК

Представленные выше данные показывают, что применение АСК с целью вторичной профилактики у больных ИБС оказывает благоприятное влияние на прогноз жизни. Вместе с тем, длительное ее назначение с этой целью часто ограничивается возникающими побочными действиями.

Неблагоприятное воздействие АСК на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта

Широко известная способность АСК улучшать прогноз жизни при ИБС позволяет считать ее одним из препаратов 1 ряда при этом заболевании. Однако специальные исследования, проведенные в 90-х годах прошлого века, выявили недостаточную частоту назначения препаратов АСК даже среди больных, выписывающихся из стационара после ИМ. Наиболее частыми причинами отказа от назначения АСК является ее раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и слизистую оболочку 12-перстной кишки [39].

Повреждение слизистой оболочки под действием АСК происходит, с одной стороны, из-за прямого токсического действия вещества в результате его накопления в слизистой оболочке желудка, а, с другой стороны, вследствие ингибирования синтеза простагландинов, в частности, цитопротекторных простагландинов PGE_2 и PGI_2 . Подавление желудочной ЦОГ уменьшает кровоток в слизистой оболочке и снижает синтез защитной слизи и образование бикарбоната. Блокада циклооксигеназного пути под действием АСК приводит к повышенной активации липооксиге-

назного пути синтеза арахидоновой кислоты, усилению синтеза лейкотриенов, которые обладают способностью повреждать слизистую оболочку. Поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является следствием типичного побочного действия всех нестероидных противовоспалительных препаратов, зависящего от ингибирования ЦОГ — их механизма действия.

Желудочно-кишечную переносимость оральных форм АСК можно повысить путем изменения самой лекарственной формы. Например, микрокапсулированные формы меньше раздражают слизистую оболочку желудка, чем обычные таблетки АСК, т. к. в этом случае активный компонент высвобождается постепенно. Препараты, имеющие достаточную буферную емкость, также меньше раздражают желудок и, следовательно, лучше переносятся [24,36]. Еще более удачным методом повышения желудочной переносимости является покрытие таблеток АСК оболочкой, которая устойчива к действию желудочного сока и растворяется только в тонком кишечнике при уровне кислотности $\text{pH}-6-7$. Такие кишечнорастворимые формы АСК имеют гораздо меньше гастродуоденальных побочных действий. Это преимущество и было использовано в разработке таблеток Аспирина в энтеросолюбильной оболочке (ЭС) [27].

Однако проведенные испанскими учеными исследования доказали, что прием препаратов АСК в низкой дозе (75 мг/сут.) и таблеток со специальным кишечнорастворимым покрытием не гарантирует от опасных желудочно-кишечных кровотечений [10].

Геморрагические осложнения

Частое употребление АСК может увеличить время кровотечения. Это может быть серьезной проблемой при необходимости экстренной операции. Однако необходимо четко различать такие случаи и некоторые специфические процедуры, такие как, например, операции по шунтированию, чрескожная внутрисосудистая коронарная ангиопластика и другие хирургические операции на сосудах, при которых АСК показана для профилактики тромботической окклюзии сосудов.

Желудочно-кишечные микрокровоотечения с повышенной скрытой потерей крови с калом являются наиболее частым проявлением повышения тенденции к кровотечениям при употреблении АСК. Основным серьезным осложнением, не касающимся ЖКТ, является кровоизлияние в мозг.

Среди других последствий геморрагических осложнений, вызванных АСК, можно отметить повышенную тенденцию к развитию гематом после травмы, рецидивирующее носовое кровотечение и повышенную потребность в переливании крови как следствие повышенной кровоточивости. Это может наблюдаться и при использовании низких доз АСК (75 мг/сут.). В исследовании SALT (Swedish Aspirin Low-dose Trial) 1991 в группе АСК ($n=676$) желудочно-кишечные кровотечения (1,6% и 0,6%), внутричерепные кровоизлия-

ния (1,5% и 0,4%) и другие кровотечения (4,1% и 2,2%) отмечались значительно чаще, чем в группе плацебо ($n=684$). Аналогичные результаты были получены в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором больные также принимали АСК в дозе 75 мг/сут. [25,40].

После критического учета всех моментов риска и пользы на основе мета-анализа 46 рандомизированных, контролируемых, клинических исследований, из которых 75% проводились с использованием АСК, было сделано заключение, что значительное снижение риска тромбоза гораздо более важно, чем небольшое повышение риска кровотечений. Аналогичное заключение было сделано в результате последующего мета-анализа 53 рандомизированных, контролируемых исследований, в которых для профилактики венозных тромбозов у больных после хирургических операций общего профиля, операций по поводу травм и ортопедических процедур использовалась преимущественно АСК. Между группами АТТ и плацебо не было обнаружено различий в частоте смертельных кровотечений; в группе активного лечения было отмечено лишь некоторое повышение частоты кровотечений, требовавших переливания крови — 0,7% и 0,4% ($p=0,04$). Однако другие осложнения, связанные с кровоизлияниями, такие как, раневые гематомы, инфекция и необходимость повторных операций были более частыми в группе АТТ (7,8 и 5,6%) ($p=0,003$).

Сравнительная эффективность и безопасность применения различных форм АСК

Фармакокинетические исследования АСК получили новое качественное развитие в начале-середине 80-х годов прошлого века в связи с применением техники высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволившей, в отличие от применявшихся ранее фотометрических тестов, определять даже небольшие концентрации нативного препарата. До этого времени во многих исследованиях определялась концентрация салицилатов — метаболитов АСК. В настоящее время стал ясен неудачный выбор этого лабораторного показателя также и для контроля функции тромбоцитов, т. к. было убедительно показано, что салицилаты обладают низкой антиагрегантной активностью, а основное противотромботическое действие связано именно с неацетилированной АСК [35].

Пероральные формы АСК

Фармакокинетика и терапевтические свойства АСК, в частности возможные осложнения при ее применении, наиболее изучены при пероральном применении.

При приеме *per os* гидролиз АСК осуществляется главным образом в печени (80%) и в крови (20%) с образованием салициловой кислоты.

Деацетилирование АСК в печени — это основной метаболический путь, приводящий к необратимому снижению концентрации АСК в системной циркуля-

ции уже при первом прохождении препарата через печень (эффект первого прохождения). Это приводит к тому, что ЦОГ эндотелиальных клеток и, следовательно, выработка PGI_2 во всем постгепатическом кровообращении лишь в незначительной степени будет подвергаться воздействию АСК. Деацетилирование АСК при первом прохождении через печень приводит к тому, что ЦОГ периферических сосудов будет подвергаться действию более низких концентраций АСК.

За последнее десятилетие было проведено > 20 больших, многоцентровых исследований по профилактическому применению Аспирина у больных ССЗ. Следует отметить трансформацию взглядов на величину эффективной суточной противотромботической дозы Аспирина. Последняя с 1,5 г уменьшилась до 50–60 мг и даже 20 мг/сут. без существенного ущерба для антиагрегационного действия при длительном применении. Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что именно при приеме АСК *per os* возникает наибольшее количество побочных осложнений.

Согласно литературным данным, побочные действия АСК дозозависимые и встречаются у 5–7% пациентов, принимающих препарат. В основном они связаны с раздражением слизистой ЖКТ при пероральном приеме препарата и с возможностью гиперэргических реакций.

Установлено, что аллергические реакции возникают в ответ на высокие, терапевтические (300–1300 мг/сут), низкие (20–300 мг/сут.) и даже ультранизкие (< 20 мг/сут.) дозы АСК. Они развиваются на фоне уже имеющихся аллергических заболеваний и аллергической предрасположенности, могут проявляться приступами бронхиальной астмы, вазомоторными ринитами, аллергическим отеком, кожными поражениями и анафилактическими сосудистыми реакциями.

Отрицательное влияние АСК на желудок проявляется как легкими осложнениями, заключающимися в появлении диспепсических расстройств, так и более тяжелыми: кровотечениями, эрозиями, изъязвлениями желудка. Диспепсические явления, связанные с достаточно высоким уровнем салицилиемии, быстро проходят при уменьшении дозы препарата. Геморрагические явления в 50% случаев настолько слабо выражены (потери крови при них не превышает 2–6 мг/сут.), что не имеет никакого практического значения. В патогенезе обильных геморрагий важная роль принадлежит внутренним предрасполагающим факторам. Наиболее часто встречаются геморрагии тромбоцитарно-сосудистого генеза и возникают, в основном, у лиц с врожденной или приобретенной неполноценностью МЦ гемостаза, а гипопротромбинемические кровотечения — при тяжелых поражениях печени, К-гиповитаминозе и одновременном назначении других препаратов, нарушающих синтез в печени II, VII, X факторов. Появлению желудочных кровотечений и язв способствует как предшествующие заболевания желудка, так и нарушения МЦ гемостаза. Эти осложнения описаны в 0,015%–0,010% соответс-

твенно, и встречается у лиц, регулярно принимавших АСК в больших дозах.

В механизме развития желудочно-кишечных осложнений доказана роль местного раздражающего действия АСК на слизистую оболочку пищеварительного тракта, через повреждение “слизистого барьера” желудка и уменьшение резистентности слизистой к соляной кислоте и пепсину.

Установлено, что местное раздражающее действие на слизистую ЖКТ объясняется, главным образом, плохой растворимостью препарата [47].

В последние годы делаются попытки избежать ulcerогенного действия АСК за счет новых способов введения препарата. В частности для этих целей разработаны так называемые энтеральные капсулы АСК, обеспечивающие постепенное всасывание препарата в кишечнике. Несмотря на меньшую биодоступность этого способа введения, у больных удается достигнуть выраженного антиагрегантного эффекта и защитить слизистую желудка от повреждения. Считают, что при применении энтеральных капсул угнетение ЦОГ в тромбоцитах также осуществляется больше в порտальной циркуляции, чем в системной.

Внутривенные и ректальные формы АСК

Большие надежды связывались с применением водорастворимых форм АСК, особенно при системном введении. В конце 80-х годов XX века была проведена серия исследований по сравнительной оценке фармакокинетики и фармакодинамики водорастворимых форм Аспирина при различных способах введения [15]. Эти исследования были выполнены преимущественно на экспериментальных животных и здоровых добровольцах. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод, что при системном, особенно в/в введении на протяжении сравнительно короткого времени (15-20 мин) в системной циркуляции достигается большая концентрация АСК, в 10-15 раз превышающая таковую при приеме per os. Несмотря на то, что в большинстве исследований было отмечено угнетение функциональной активности тромбоцитов и уменьшение активности TxA_2 , высказывалось гипотетическое предположение о нецелесообразности создания высокой концентрации АСК в системной циркуляции. К сожалению, эти исследования не получили своего дальнейшего развития на клиническом материале.

Несомненный интерес заслуживает предложение вводить Аспирин в организм с помощью ректальных капсул. При использовании этого способа предполагается избежать первичного печеночного метаболизма АСК и создать достаточно высокую концентрацию препарата в системной циркуляции, максимально приблизив к внутреннему пути введения. Последняя задача была успешно решена ВНИИ химии и технологии лекарственных средств (г. Харьков), где на основе водорастворимой соли АСК (ацетилсалициловая лизина) были созданы ректальные свечи препарата. К сожалению, фармакокинетические и фармакодинамические

исследования при ректальном введении АСК были проведены только на экспериментальных животных.

Трансдермальные и буккальные формы АСК

Перспективным, по-видимому, является создание трансмукозных и трансдермальных лекарственных форм АСК, при применении которых может происходить пролонгированное воздействие малых концентраций АСК на гемореологические показатели. Указанные препараты могли бы не только снизить частоту и выраженность побочных явлений АСК, касающихся, прежде всего ее неблагоприятного воздействия на ЖКТ, но и осуществлять селективное снижение способности тромбоцитов к агрегации. В США были опубликованы результаты изучения созданной трансдермальной формы АСК, содержащей 250 мг действующего вещества. После разового применения этой лекарственной формы в дозе 750 мг максимальная концентрация АСК в плазме крови достигалась через 3 ч и составляла в среднем всего 0,24 мкг/мл. Максимальный уровень концентрации салициловой кислоты достигался через 6-12 ч и составлял 0,79 мкг/мл. Было продемонстрировано относительно избирательное ингибирование ЦОГ тромбоцитов при сохранении синтеза PGI_2 .

В 2001г разрешена для применения в медицинской практике в качестве антиагреганта отечественная форма АСК — препарат Асколонг. Асколонг представляет собой биорастворимую пластинку, обладающую адгезивными свойствами, предназначенную для аппликации на десну. Это имеет существенное значение, т. к. в 36% случаев у больных ИБС отмечаются также признаки хронической ишемической болезни органов пищеварения (ХИБОП), которые определяются наличием эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки. Пластинка содержит всего 12,5 мг активного вещества. Достаточно длительный период рассасывания пластинки обеспечивает пролонгированный характер трансмукозного поступления АСК в системное кровообращение, минуя деацетилирования АСК в печени. Асколонг обладает выраженным антиагрегантным эффектом как при однократном, так и регулярном применении. Отсутствие прямого негативного воздействия Асколонга на слизистую оболочку желудка и слизистую оболочку 12-перстной кишки, а также возможная эффективность при ХИБОП определяют перспективы его применения [3].

Рефрактерность к АСК

Термин “аспиринорезистентность” используется для описания невозможности Аспирина воздействовать на функцию тромбоцитов, которая определяется с помощью теста, изучающего агрегационную их способность. Также под этим термином понимают отсутствие подавления выработки TxA_2 в организме и невозможность профилактики тромботических осложнений у отдельных лиц на фоне приема АСК. Подобный феномен описан для клопидогрела, который принадле-

жит к группе тиенопиридинов и абсолютно отличается по механизму действия от Аспирина. Механизм этой “резистентности”, в основе которой лежит индивидуальная невосприимчивость Аспирина или клопидогрела, не ясен. Факт, что данный феномен может вводить в заблуждение при назначении и контроле АТГ.

Возможно, как освещается в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), имеет место наличие нескольких механизмов, которые могут объяснить случаи “аспирин-невосприимчивости”. Это преходящая экспрессия ЦОГ во вновь образующихся тромбоцитах (данный механизм требует дальнейшего изучения). Образование 8-iso-PGF2 α , являющегося продуктом превращения в организме арахидоновой кислоты, может также снизить эффективность АСК, образуя связь с рецепторами к ТхА₂. Резолвины, метаболиты ω -3-полиненасыщенных ЖК, образующихся в результате ацетилирования ЦОГ-2 под действием АСК, оказывает противовоспалительное действие. Дефицит этих веществ может ослаблять терапевтический эффект АСК. Экстратромбоцитарные источники продукции ТхА₂ также могут способствовать нечувствительности организма к малым дозам Аспирина. Фармакодинамика взаимодействия с другими группами анальгетиков (ибупрофен, напроксен), может понизить антитромбоцитарный эффект малых доз Аспирина. Например, ибупрофен может связываться с ЦОГ-1, меняя, таким образом, его пространственную конфигурацию и тем самым препятствуя антитромбоцитарному эффекту АСК. Резистентность к АСК может быть объяснена генетическими факторами — полиморфизмом генов рецепторов тромбоцитов PL (A1A2). Определенное значение в повышении тромбоцитарной готовности и, возможно, резистентности к АСК может иметь полиморфизм генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фактору Виллибранда, а также единичные полиморфизмы гена P2Y₁ [23].

Знание последних данных о факторах, влияющих на антиагрегантный эффект АСК или клопидогрела,

рекомендуется у определенной группы пациентов оценивать эффект антиагрегантов по тестам, определяющим функцию тромбоцитов.

Заключение

АСК является эффективным и наиболее часто используемым препаратом для лечения и профилактики ССЗ. По-прежнему ССЗ определяют структуру общей смертности населения. Смертность от ИБС составляет ~ 35-40% от всех причин смертности. Антитромбоцитарные препараты, в т.ч. аспирин, у больных с высоким риском окклюзивных поражений сосудов способствуют уменьшению показателей смертности, а также частоты развития нефатальных ИМ и МИ. У больных с низким риском эти препараты снижают только частоту развития нефатального ИМ. В отношении Аспирина было показано, что малые его дозы по антиагрегантной эффективности не отличаются от больших. Однако необходимость длительного применения АСК сопряжена с большей вероятностью проявления ее побочных действий. Их частота зависит от доз и лекарственной формы препарата. Уменьшение дозы АСК приводит к существенному снижению частоты побочных эффектов, а также, по литературным данным, способствует восстановлению баланса между проагрегационной активностью ТхА₂ и дезагрегационной активностью PGI₂. Для одновременного достижения антиагрегантного эффекта АСК и снижения ее побочных действий продолжается поиск новых лекарственных форм АСК и новых препаратов антиагрегантного действия. В 1997г был запатентован препарат Асколонг — новая отечественная лекарственная буккальная форма АСК, антиагрегантный эффект которой сопоставим с аналогичным действием широко применяемой кишечнорастворимой формы АСК.

Повышение эффективности и безопасности применения АСК может привести к более обнадеживающим результатам в контексте продолжительности жизни у больных ИБС, а также при массовой профилактике ССЗ.

Литература

1. Балуда В. П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в практике тромбозов. Кардиология 1988; 5: 103-5.
2. Касаткина Л.В., Владимиров С.С., Маркосян Р.А., Матвеева Л.С. Агрегационная способность тромбоцитов у больных ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом. Кардиология 1987; 7: 49-53.
3. Кокурина Е.В., Метелица В.И., Суслина З.А. и др. Перспективы развития новых лекарственных форм аспирина. Асколонг — пленочная форма для буккального применения. Тезисы докладов V Российского Национального Конгресса “Человек и лекарство”. Москва 1998; 494.
4. Малая Л.Т., Ефимов В.В., Ладный А.И. Роль простагландин-тромбоксановой системы в патогенезе атеросклероза. В сб. докл. IV Всесоюзный съезд кардиологов. Москва 1986; 14-5.
5. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы (пер. с англ. Кабаевой Е.В. под редакцией Бокарева И.Н.). Москва “Медицина” 1986; 333 с.
6. Хаташвили Н.С. Эриашвили В.М. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики. Москва 1982; 113-4.
7. Чазов Е.И., Смирнов В.Н. Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе. Москва 1983.
8. Чиряев Е.А., Левкин А.Н., Мухачев А. И., Бырышевский А.Ш. О регуляции агрегатного состояния крови на уровне самосборки фибрина. Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике: Тезисы докл симп. Москва 1987; 131.
9. Шабалов Н.П., Болотина Е.Д. Ацетилсалициловая кислота и функции тромбоцитов. Педиатрия 1984; 9: 29-30.
10. Abajo FJ, Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulation. BMC Clin Pharmacol 2001; 1: 1-9.
11. Anderson GH, Hellums JD, Moake J. Platelet response to shear stress: changes in serotonin uptake, serotonin release and ADP — induced aggregation. Thromb Res 1978; 13: 1039-47.

12. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-46.
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration Group. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
14. Bushfield D, Tomich EG. Reduction of platelet adhesiveness by adenosine diphosphate and triphosphate. *Nature* 1967; 214: 1360-1.
15. Cerletti C. Biochemical Selectivity of Oral Versus Intravenous Aspirin in Rats. *Clinic Invest* 1986; 78: 323-6.
16. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
17. Dalal I, Penny W, Sheridan D. Platelet aggregation during myocardial ischemia. In *proc. IX World Congr Cardiol* 1982; 1: Abstr. N. 506.
18. Fox KA. Thrombosis in myocardial infarction. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl. 1): Abstr. S-46.
19. Gallino A, Haeblerli A, Baur H. Fibrin formation and platelet aggregation in patients with severe coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1985; 54(1): 155.
20. Gertz SD, Uretsky G, Wajsborg RS, et al. Endothelial cell damage and thrombus formation after partial arterial constriction: relevance to the role of coronary artery spasm in the pathogenesis of myocardial infarction. *Circulation* 1981; 63: 476-86.
21. Hansson L, Zanchetti F, Carruthers, et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
22. Hantagan RR. A study of the mechanism of platelet aggregation: fibrin and fibrinogen as cofactors. *Trombosis Haemostas* 1985; 54(1): 236.
23. Jefferson BK, Foster Jh, McCarthy JJ, et al. Aspirin resistance and a single gene. *AM J Cardiol* 2005; 95: 805-8.
24. Jha S. Effect of variable doses of aspirin on platelet function. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 4: 269-70.
25. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahanmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
26. Kelton J, Carter C, Buchanan MR, Hirsh J. Thrombogenic effect of high dose aspirin in injury induced experimental venous thrombosis. *Clin Res* 1978; 26(3): 350 A.
27. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 303: 136.
28. Lotti T, Campanile G, Gheretich I. Endothelium-blood cell interactions in thrombosis. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl.): Abstr. S 56.
29. Mustard I, Kinglough—Rathbone R, Packham M. Mechanism in thrombosis. *Agents and actions* 1984; 15: 9-23.
30. Clagett PG, Russo M, Hufnagel H. Aspirin dosage and anti-thrombotic effect. *Trombosis Haemostas* 1979; 1(42): 60.
31. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin on British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
32. Pongvarin N. Low dose aspirin and its antithrombotic effect in ischaemic stroke patient. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(8): 421-6.
33. Preston F.E. Low – dose aspirin inhibits platelet and venous cyclooxygenase in men. *Thromb Res* 1982; 27: 477-84.
34. Ridker P, Cook N, Min Lee I, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352.
35. Roberts MS, McLeod LJ. Inhibition of Platelet Function by a Controlled Release Acetylsalicylic Acid Formulation – Single and Chronic dosing Studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 67-74.
36. Salvati P, Dho, Ukmar G. Additive antithrombotic effect of a thromboxane – synthase inhibitor associated to a fully effective dose of a Tx A2 – receptor antagonist; comparison with aspirin. *Thromb Haemostas* 1992; 65(Suppl.1): Abstr C 80.
37. Samama CM, Bonnin P, Bonneau M. Comparative arterial antithrombotic activity of clopidogrel and acetylsalicylic acid in the pig. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl. 1): Abstr C 82.
38. Santos MT, Valles I, Aznar I. Role of red blood cells in the early stages of platelet activation by collagen. *Trombosis Haemostas* 1986; 54 (III): 376-81.
39. Schr r K. Aspirin. Thieme Stuttgart-New York 1992.
40. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *New Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
41. The SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338: 1345-9.
42. Valles J, Santos MT, Aznar J. Effect of aspirin on platelet – erythrocyte interactions induced by collagen. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl. 1): Abstr C 169.
43. Vandeplasche G, Hermans C, Van Gael L. Combined Tx A2 synthase / Pg H2 endoperoxide receptor antagonism limits myocardial infarct size at doses enhancing coronary thrombolysis by streptokinase. *Thromb Res* 1992; 65(Suppl.1): Abstr C 142.
44. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin – like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-5.
45. Vane JR, Botting RM. (Hrsg). Aspirin and other salicylates. Chapman & Hall Medical: London 1992.
46. Vargaftig BB, Chighard M, Benveniste I. Present concept – the mechanism of platelet aggregation. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 263-71.
47. Wegmuller E. Nicht – steroidale Antipneumatika und Nephrotoxizitat. *Dtsch med Wschr* 1985; 110: 469-72.
48. World Health Organisation – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *Hypertension* 1999; 17: 151-83.
49. Yang Z. Platelet – vessel wall interaction in health and disease. Role of thromboxane A2 and serotonin. *Trombosis Research* 1992; 65(Suppl.1): Abstr.S – 33.
50. Zucker MB, Peterson J. Effect of acetylsalicylic acid, other non-steroidal anti-inflammatory agents and dipyridamole on human blood platelets. *J Lab Clin Med* 1970; 76: 66-75.

Поступила 20/05-2009