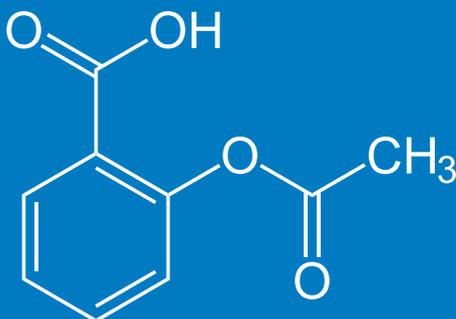




РЕЗОЛЮЦИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ТЕРАПЕВТОВ



Назначение
ацетилсалициловой
кислоты пациентам
старше 45 лет

WWW.EUAT.RU
2018

Научно-практический материал
для медицинских специалистов



Научно-практический материал для медицинских специалистов

www.euat.ru

ЭКСПЕРТЫ:

Арутюнов Григорий Павлович
Фомин Игорь Владимирович
Тарловская Екатерина Иосифовна
Арутюнов Александр Григорьевич
Аляви Анис Лютфуллаевич
Бакалов Сергей Алексеевич
Бокарев Игорь Николаевич
Вышло Евгений Викторович
Гиляревский Сергей Руджерович
Дощицин Владимир Леонидович
Кастанаян Александр Алексианосович
Козиолова Наталья Андреевна
Лопатин Юрий Михайлович
Васюк Юрий Александрович
Орлова Яна Артуровна
Ситникова Мария Юрьевна
Татарский Борис Алексеевич
Терещенко Сергей Николаевич
Явелов Игорь Семенович
Якусевич Владимир Валентинович
Привалова Елена Витальевна
Зудин Алексей Михайлович
Гендлин Геннадий Ефимович
Кисляк Оксана Андреевна

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Драгунов Дмитрий Олегович
ул. Павловская 25 корп. 13,
Москва, 113093.
Телефон: 89104634039
Факс: +7 (495) 954-87-29
E-mail: tamops2211@gmail.com



НАЗНАЧЕНИЕ АСК ПАЦИЕНТАМ СТАРШЕ 45 ЛЕТ

В настоящее время профилактика развития и предотвращения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает приоритетное место в системе здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности во всем мире (17,3 млн. смертей от ССЗ ежегодно). В Европе от ССЗ заболеваний ежегодно умирает 4 млн. человек [1]. В Российской Федерации уже многие годы основной причиной смертности являются также ССЗ. По данным Росстата за 2016г. смертность от острого инфаркта миокарда составила 62940 человек, а смертность от всех форм ИБС 481780 человек, что демонстрируют высокую смертность от ССЗ среди других причин [2]. В мире среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%). В 1996 г. в мире от ССЗ умерли 15 млн. человек, и по прогнозам экспертов к 2020 г. эта цифра может достичь 25 млн [3]. Таким образом, перед экспертами стоит вопрос о снижении смертности и увеличении продолжительности жизни пациентов с ССЗ. Рациональная фармакотерапия определяет стратегию патогенетического лечения пациентов с ССЗ, определяя профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений.

Стоит отметить, что атеротромбоз является одной из главных причин инвалидизации и преждевременной смертности, его развитие наиболее актуально у пациентов с уже имеющимся ССЗ [3–5]. Атеросклероз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки освобождается тромб, состоящий из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. Следовательно, препараты, ингибирующие агрегацию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются наиболее обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза [6,7]. Таким образом, в основе профилактики повторных коронарных событий лежит антитромбоцитарная терапия, направленная на предотвращение образования тромба в артериях [5]. Наиболее полно изучено и доказано положительное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффективность которой в снижении риска ишемических событий доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях и крупных мета-анализах [8].

В середине XVIII века кора белой ивы (*Salix Alba*) была широко известным народным жаропонижающим и обезболивающим средством, которая и стала источником синтеза АСК. Над улучшением органического синтеза АСК работали многие ученые и в 1987 г. Ф. Хоффманном была выведена окончательная формула химически стабильного и чистого препарата. Первое описание фармакологии АСК было опубликовано в 1899 году Дресером, тогда же ацетилсалициловая кислота (аспирин) была официально зарегистрирована как торговая марка компании Bayer [9]. В 1915г. АСК появилась в свободной продаже и стала самым популярным медикаментом [10], который широко применялся как антипиретик и противовоспалительный препарат. Дальнейшие исследования действия препарата позволили объяснить его антиагрегантное действие: блокада биосинтеза простагландинов и тромбоксана A₂ на уровне эндопероксидов простагландина или циклооксигеназы, что ограничивает метаболизм арахидоновой кислоты [11,12]. АСК ингибирует синтез простагландина тромбоцитов и реакцию высвобождения тромбоцитов путем ацетилирования белка тромбоцитов, который в свою очередь связан с циклооксигеназой (ЦОГ) [13] (рис 1). Таким образом, АСК необратимо

ингибирует ЦОГ тромбоцитов и эндотелия сосудов, подавляет образование продукта метаболизма арахидоновой кислоты - тромбксана A2 (мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции), стоит отметить, что в больших дозах АСК подавляет синтез простаглицина (в суточной дозе 6 г и более подавляет синтез протромбина в печени и увеличивает протромбиновое время), что его отличает от других нестероидных противовоспалительных препаратов. От других антиагрегантных препаратов ацетилсалициловую кислоту отличает ее способность оказывать ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина (FII → FIIa) и функционального состояния фибриногена FI (блокирует лизин в молекулах фибриногена). Также АСК способна активировать фибринолиз путем высвобождения активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина [14].

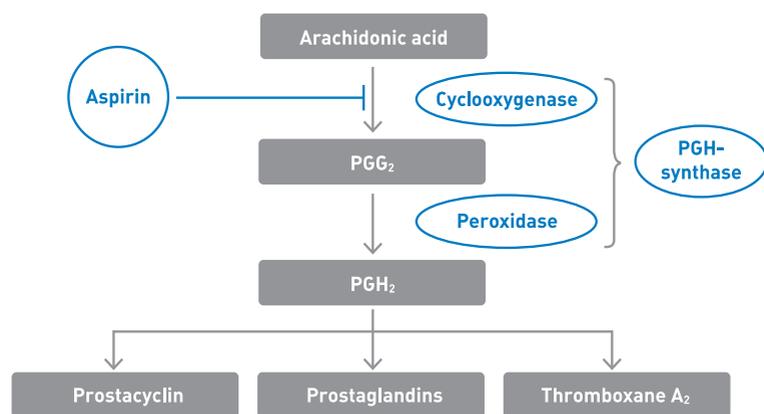


Рисунок 1. Ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ) при назначении ацетилсалициловой кислоты. Генерация простагландинов, простаглицина и тромбксана A2 через циклооксигеназный путь. Ацетилсалициловая кислота ковалентно связывается с остатком аминокислоты серина в молекуле фермента и ингибирует его необратимо, в результате возникают препятствия присоединению субстрата (арахидоновой кислоты) к активному центру ЦОГ [9].

Первое крупное исследование по изучению значения антитромботического эффекта АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий было опубликовано в 1950г. Лоуренсом Крейвенсом [15]. К 1988г. было проведено 31 рандомизированное исследование, изучающее антитромбоцитарное действие АСК у пациентов с транзиторной ишемической атакой, ишемическим инсультом, нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда. Был проведен мета-анализ 25 исследований, всего включено в исследования около 29 000 пациентов, 3000

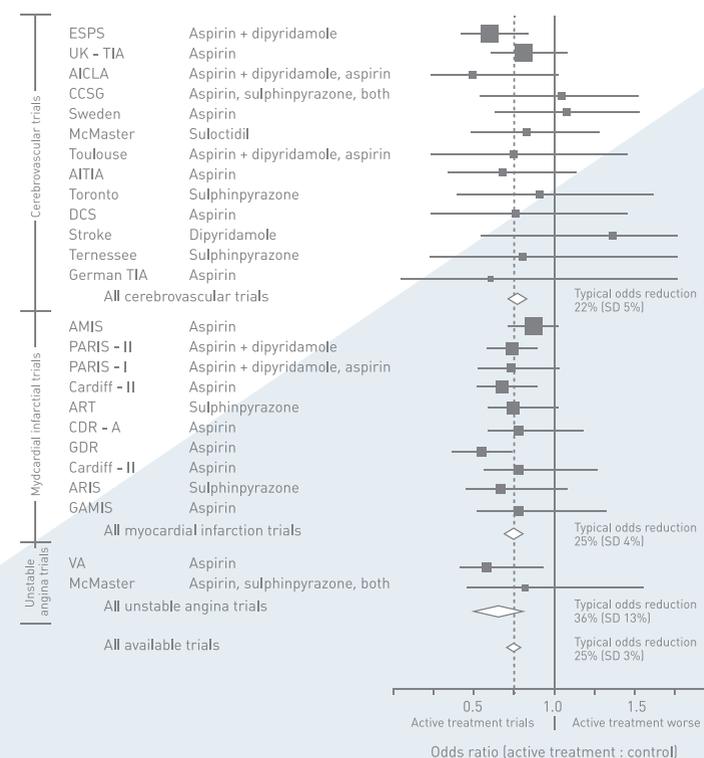


Рисунок 2. Отношение шансов развития сердечно-сосудистых осложнений в различных исследованиях по изучению эффективности применения АСК. (Пунктирная вертикальная линия представляет отношение шансов 0,75. Сплошная вертикальная линия представляет соотношение шансов 1,0 (отсутствие лечебного эффекта).

из которых умерли. Анализ проведенных исследований показал, что применение ацетилсалициловой кислоты уменьшало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 15% (SD 4%) и нефатальных сосудистых событий (инсульт или инфаркт миокарда) на 30% (SD 4%) (рис.2).

Также не было показано существенной разницы между эффектами различных типов тестируемой антитромбоцитарной терапии (300-325 мг и более высокими дозами АСК) (рис.3) [16].

Indirect comparisons

Aspirin 900-1500 mg v nil	23% (SD 4%)
Aspirin 300-325 mg v nil	24% (SD 8%)
Sulphinpyrazone v nil	17% (SD 8%)
Aspirin + dipyridamole v nil	31% (SD 5%)
	(Heterogeneity NS)

Direct comparisons

Aspirin + Sulphinpyrazone (54 v 74 events. NS)
Aspirin v aspirin + dipyridamole (275 v 279 events. NS)

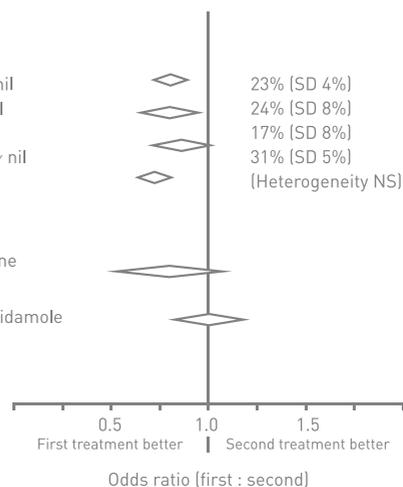


Рисунок 3. Сравнение применения различных дозировок АСК в отношении развития новых сердечно-сосудистых событий (ДИ 95%).

В 1990 г. был проведен анализ 145 рандомизированных исследований длительной антитромбоцитарной терапии и 29 рандомизированных исследований [17], изучавших различные дозы антитромбоцитарной терапии. Было продемонстрировано сокращение сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у всех пациентов, вне зависимости от наличия гипертонии и сахарного диабета. У пациентов с высоким риском показано снижение на 1/3 нефатальных ССО (p < 0,00001). Наиболее широко применяемой дозой АСК была «средняя доза» 75-325 мг/сут., стоит отметить, что дозы в этом диапазоне оказались оди-

наково эффективными, однако в случае экстренной ситуации целесообразно использовать начальную дозу 160-325 мг, а не 75 мг. В 2002 г. был опубликован мета-анализ Antithrombotic Trialists Collaboration [8], обобщающий результаты 287 рандомизированных исследований с участием 135 000 пациентов. Была показана эффективность применения АСК у пациентов с высоким риском ССО: назначение антитромбоцитарной терапии снизило частоту возникновения ССО в целом на 1/4; нефатального инфаркта миокарда – на 1/3, фатальный инсульт на 1/4 и снизило смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 1/6. Изучение различных доз показало эффективность антитромбоцитарного действия при применении низких доз АСК (75-150 мг в день).

На сегодняшний день АСК не утратила своего клинического значения и наиболее широко применяется для профилактики тромбозов. Долгосрочный и продолжительный прием АТП, согласно международным и отечественным рекомендациям (ВНОК 2009, ESC 2007), показан всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС) с целью улучшения прогноза и снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) [18–20]. Относительно пациентов не имеющих сердечно - сосудистых заболеваний в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2016), у экспертов сохраняется осторожная позиция так как в большинстве исследований не была показано статистически значимых различий, однако на настоящий момент ожидается окончание четырех крупных исследований два у пациентов с сахарным диабетом, у пожилых пациентов и пациентов со средним ССР[21]. В ESC 2013 по лечению ИБС АСК находится в первой линии терапии у пациентов со стабильной ИБС наравне со статинами и иАПФ с уровнем доказательности IA [22].

Однако стоит отметить, что вторичная профилактика осуществляется достаточно длительно (пожизненно), но в тоже время такой длительный прием лекарственных препаратов диктует необходимость повышения безопасности их применения и не должен оказывать выраженного негативного влияния на качество жизни, так как это приведет к неизбежной

отмене препарата.

Данные полученные в Новой Шотландии при опросе пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом или ишемической болезнью сердца позволяют судить о низкой приверженности пациентов к лечению АСК. Пациенты с перенесенным инфарктом миокарда принимали АСК в 55% случаев (95% ДИ от 47% до 63%), с инсультом – в 49% (95% ДИ от 38% до 61%), с ишемической болезнью сердца в 54% (95% ДИ 39% до 68%). В целом, только 53% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями применяли АСК [23].

По данным российского проспективного фармакоэпидемиологического исследования ФОРПОСТ [24] 74,9% пациентов после острого коронарного синдрома сообщали, что приостанавливали или полностью прекращали прием АСК. При этом до 1/4 больных полностью прекращали терапию препаратом по причине нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Итак, как и любой препарат, АСК не лишена недостатков. Среди важных с практической точки зрения неблагоприятных явлений являются его желудочно-кишечные побочные действия и прежде всего – увеличение риска кровотечений.

Повреждающее действие АСК обусловлено двумя основными механизмами – системным и местным. При системном воздействии АСК после всасывания блокирует синтез простагландинов, в том числе простагландинов E2, которые участвуют в синтезе защитной слизи желудка. Это, в свою очередь, приводит к постепенному разрушению бикарбонатного слоя слизистой желудка и увеличивает риск повреждения его стенки. Данное отрицательное действие пытались уменьшить путем снижения дозы АСК. Однако это дало эффект только в определенном диапазоне доз. Оказалось, что различия по количеству больших кровотечений для доз АСК < 325 мг/сут. отсутствуют. Это объясняется тем, что воздействие на синтез простагландинов проявляется даже при использовании минимальных доз, вплоть до 10 мг/сут. [25]. Таким образом, с учетом недостаточной доказательной базы по эффективности применения доз АСК менее 75 мг/сут., стандартным коридо-

ром кардиологических доз считается 75–150 мг/сут. при монотерапии АСК и 75–100 мг/сут. при применении АСК в составе двойной антиагрегантной терапии [8,27].

Механизм местного повреждающего действия АСК : (1) механический: рН менее 3,5, не позволяет большей части молекул АСК раствориться, приводя к повреждению стенки при прямом контакте осевших кристаллов АСК на слизистой [25,28,29]; (2) «ионный захват»: молекулы АСК находясь в жирорастворимой форме через липидную мембрану проникают внутрь клеток стенки желудка с нейтральной кислотностью, что позволяет молекуле АСК легко диссоциировать на ионы внутри клетки и накапливаться, в конечном итоге приводя к повреждению клеток слизистой желудка [9]. Блокада ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка приводит к торможению гастропротекторных простагландинов, что также может обусловить изъязвление слизистой оболочки и последующее кровотечение.

Конечно, уменьшение дозы АСК при длительном применении является одним из способов улучшения переносимости симптомов желудочно-кишечного тракта. Это связано с системным воздействием, в связи с чем и снижается ингибирование защитного простагландина E2 слизистой оболочки, который отвечает за перфузию слизистой оболочки желудка и продуцирование бикарбонатсодержащей слизи. Однако ингибирование агрегации тромбоцитов поддерживается даже при низких дозах АСК 100 мг в день, так как даже эта низкая доза полностью необратимо ингибирует ЦОГ-1 (> 90%), которая, как упоминалось выше, ответственна за образование тромбоксана из арахидоновой кислоты [30].

Наиболее многообещающим подходом к улучшению толерантности желудочно-кишечного тракта к АСК являлось использование кишечнорастворимой оболочки. Обоснованием разработки этого подхода послужил факт, что АСК всасывается в тонком кишечнике и только незначительно (10%) в желудке. Именно прямой контакт АСК со слизистой оболочкой желудка, как уже упоминалось выше, является причиной местного повреждающего действия. Кроме того, при применении кишеч-

норастворимой оболочки АСК попадает в наиболее благоприятную для растворения и всасывания среду – щелочную.

В 2006 г. были опубликованы результаты двухлетнего многоцентрового обсервационного эпидемиологического исследования по изучению переносимости препарата Аспирин® Кардио [30]. В исследование было включено 2739 пациентов в возрасте от 23 до 97 лет с различными сосудистыми заболеваниями, принимающие длительное время, зачастую пожизненно, АСК. С целью достижения хорошей переносимости препарата и снижения симптомов, связанных с действием АСК на желудочно-кишечный тракт, была разработана и применена специальная композиция активного вещества (АСК) с кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио 100 мг). Исходно у 37,6% пациентов была изжога, у 42,1% чувство дискомфорта в желудке и у 42,1% ощущение тошноты. Уже через три месяца после изменения терапии на Аспирин® Кардио количество симптомов снизилось и 72,2% пациентов, имевших симптомы, отметили улучшение переносимости препарата и снижение количества симптомов. После двух лет терапии только 1,5% пациентов зарегистрировали жалобы, связанные с желудочно-кишечным трактом, которые могли быть вызваны препаратом Аспирин® Кардио. Частота язв желудка составляла только 0,5%, а желудочно-кишечные кровотечения были зарегистрированы у 0,2% пациентов. Лучшая переносимость кишечнорастворимой формы АСК в отношении гастропротекции была подтверждена эндоскопическими исследованиями. В небольшом эндоскопическом исследовании у бессимптомных больных, длительно принимавших АСК, эрозии на слизистой желудка были отмечены у 90% больных, получавших обычную АСК, и у 60%, принимавших препарат в виде покрытой кишечной формы. Кишечное покрытие растворяется только при более высоких значениях pH от 6 до 7, таким образом, предотвращает прямое повреждение слизистой оболочки желудка при механическом контакте с АСК: прямой локальный контакт с кислотой слизистой желудка и эффект «ионного захвата» (накопление диссоциированных клеток слизистой оболочки АСК) [30].

Итак, АСК по доказательной базе соответствует основным требованиям к антитромбоцитарным препаратам, применяемых для лечения и профилактики (предотвращения) ССО: например, острых ишемических/некротических событий, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов. Доказательства эффективности и безопасности препарата получены в результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с использованием АСК в дозе не менее 75 мг в сутки и, в основном, с обычной лекарственной формой аспирина [31]. Результаты мета-анализа первых пяти исследований [32–36] продемонстрировали достоверное снижение на 32% относительного риска (ОР) инфаркта миокарда. Также в исследовании ISIS-2 впервые была убедительно продемонстрирована способность АСК снижать риск повторного ИМ и СС смерти на 45 и 23% соответственно у пациентов, перенесших ОКС [37]. У стабильных пациентов с ИБС и стенокардией назначение АСК также приводит к значительному снижению риска осложнений ССЗ, что было продемонстрировано в таких исследованиях, как American Physicians Health Study и SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [38,39]. Стоит отметить, снижение смертности продемонстрированное рандомизированными исследованиями при применении АСК покрытой кишечнорастворимой оболочкой. В исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [37, p.2] продемонстрировано снижение смертности: применение аспирина в кишечнорастворимой форме в дозе 162 мг/сут. в течение всего 5 нед. у 4300 больных предотвратило > 100 смертельных исходов.

Стоит отметить наилучшую приверженность пациентов к препаратам АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой: по данным вышеуказанного обсервационного эпидемиологического исследования только 34 пациента из 2739 пациентов прекратили принимать его из-за побочных эффектов, которые, вероятно, были связаны с препаратом, что составило 1% от исследуемой популяции [30].

Представленные данные подтверждают хороший профиль безопасности и хорошую переносимость АСК, покрытого ки-

шечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио100 мг) для длительной терапии, а соответственно и приверженность к терапии.

Исследование проведенное Некрасовым А. А. и соавт. демонстрирует лучшую переносимость при применении препарата Аспирин® Кардио в отношении желудочно-кишечных симптомов, а также лучшие показатели приверженности и комплаентности пациентов при длительном применении кишечной покрытой формы АСК, в отличие от «обычной» формы [5].

Нельзя не упомянуть об еще одном способе защиты желудочно-кишечного тракта от повреждающего действия АСК, о так называемых «буферных формах»: добавления дополнительного компонента, например, гидроксида магния. Использование буферной формы дополнительно снижает всасываемость АСК в желудке, ускоряя эвакуацию из желудка в тонкий кишечник, ограничив тем самым продолжительность прямого повреждающего контакта слизистой желудка. Однако применение буферных форм не исключает прямой контакт АСК со слизистой оболочкой желудка.

Использование ингибиторов протонной помпы для снижения риска нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, длительно принимающих АСК достаточно противоречиво, однако совместное применение с двойной антиагрегантной терапией у пациентов после острого коронарного синдрома при наличии высокого риска желудочно-кишечных кровотечений считается обоснованным, в остальных случаях вопрос о целесообразности применения ингибиторов протонной помпы необходимо решать в индивидуальном порядке [41].

Суммируя вышеизложенное, стоит отметить, что основной проблемой длительного назначения АСК, является низкая приверженность к лечению, зачастую обусловленная развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (развитие симптомов и заболеваний), что в свою очередь приводит к повышению смертности. Применение кишечнорастворимой формы АСК направлено на снижение

развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта: снижению их выраженности симптоматики, предотвращению развития заболеваний. Это позволяет применять АСК с минимальным риском и позволяет увеличивать комплаентность пациентов, а соответственно и приверженность их к лечению.

1. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная профилактика. 2017.pdf.
2. Демография: Федеральная служба государственной статистики [Electronic resource]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#. [accessed: 08.06.2018].
3. Фонякин, А.В. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности / Фонякин А.В., Гераскина Л.А. // «РМЖ» [Электронный ресурс]. - 30.11.2017. - №25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Acetylsalicylovaya_kislota_v_profilaktike_insulyta_puti_povysheniya_effektivnosti_i_bezopasnosti/ [accessed: 08.06.2018].
4. Книга «Справочник клинического фармаколога» В. В. Косарев, С. А. Бабанов, А. Ф. Вербовой | 978-5-222-17729-7 [Electronic resource]. URL: <https://www.ozon.ru/context/detail/id/5800025/> [accessed: 08.06.2018].
5. Nekrasov A.A. et al. Safety and efficacy of long-term treatment with different ASA forms in patients with stable IHD and a high risk for development of gastropathy by data from a cross-sectionals study // *Kardiologija*. 2017. Vol. 17, № S3. P. 24–31.
6. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Vol. <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/aterotromboz.pdf>.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2005. Vol. 4, № 1. P. 4–9.
8. 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. Vol. 324, № 7329. P. 71–86.
9. Schror K. Acetylsalicylic Acid. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
10. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal // *BMJ*. 2000. Vol. 321, № 7276. P. 1591–1594.
11. DeWitt D.L. et al. The aspirin and heme-binding sites of ovine and murine prostaglandin endoperoxide synthases // *J. Biol. Chem.* 1990. Vol. 265, № 9. P. 5192–5198.
12. Shimokawa T., Smith W.L. Prostaglandin endoperoxide synthase. The aspirin acetylation region // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267, № 17. P. 12387–12392.
13. Roth G.J., Majerus P.W. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein // *J. Clin. Invest.* 1975. Vol. 56, № 3. P. 624–632.
14. Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний | #06/07 | Журнал «Лечащий врач»
15. Craven L.L. Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis // *Ann. West. Med. Surg.* 1950. Vol. 4, № 2. P. 95.
16. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544833/>
17. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration // *BMJ*. 1994. Vol. 308, № 6921. P. 81–106.
18. Председатель - проф. Марцевич С.Ю. (Москва). Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. 2009.
19. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology et al. Guidelines for the diagnosis and treatment

- of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28, № 13. P. 1598–1660.
20. Комплаентность — определяющий фактор эффективности профилактического применения ацетилсалициловой кислоты, Рафальский [Electronic resource]. URL: <https://www.rucont.ru/efd/463213> [accessed: 08.06.2018].
 21. Статья Р. Шестой совместный пересмотр клинических рекомендаций рабочей группой европейского общества кардиологов (eoc) и других обществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (составлен представителями десяти обществ и приглашенными экспертами). Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016) // Российский Кардиологический Журнал. 2017. Vol. 0, № 6. P. 7–85.
 22. Montalescot G. et al. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Esc 2013 // Российский Кардиологический Журнал. 2015. Vol. 0, № 7. P. 7–79.
 23. Rojas-Fernandez C.H. et al. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the 1995 population-based Nova Scotia Health Survey // Can. J. Cardiol. 1999. Vol. 15, № 3. P. 291–296.
 24. «Кардиология» Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования ФОРПОСТ [Electronic resource]. URL: <https://cardio-journal.ru/ru/archive/article/2928> [accessed: 08.06.2018].
 25. Cryer B., Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans // Gastroenterology. 1999. Vol. 117, № 1. P. 17–25.

26. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. - PubMed - NCBI [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15877994> [accessed: 08.06.2018].
27. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34, № 38. P. 2949–3003.
28. Cooke A.R., Hunt J.N. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents // Am. J. Dig. Dis. 1970. Vol. 15, № 2. P. 95–102.
29. Graham D.Y., Smith J.L. Aspirin and the stomach // Ann. Intern. Med. 1986. Vol. 104, № 3. P. 390–398.
30. Pharmazeutische Zeitung online: Aspirin protect: Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Vertraglichkeit [Electronic resource]. URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1741> [accessed: 08.06.2018].
31. Ацетилсалициловая кислота в амбулаторной кардиологии. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/atsetilsalitsilovaya-kislota-v-ambulatornoy-kardiologii-vybor-dozy-i-formy-lekarstvennogo-preparata> [accessed: 08.06.2018].
32. Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study | NEJM [Electronic resource]. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm198907203210301> [accessed: 08.06.2018].
33. Peto R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // Br. Med. J. Clin. Res. Ed. 1988. Vol. 296, № 6618. P. 313–316.
34. Hansson L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // Lancet Lond. Engl.



1998. Vol. 351, № 9118. P. 1755–1762.
35. de Gaetano G., Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project // Lancet Lond. Engl. 2001. Vol. 357, № 9250. P. 89–95.
 36. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework // Lancet Lond. Engl. 1998. Vol. 351, № 9098. P. 233–241.
 37. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet Lond. Engl. 1988. Vol. 2, № 8607. P. 349–360.
 38. Ridker P.M. et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial // Ann. Intern. Med. 1991. Vol. 114, № 10. P. 835–839.
 39. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., Rosen A., Sorensen S., Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. - PubMed - NCBI [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1360557> (accessed: 08.06.2018).
 40. Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy // J. Clin. Gastroenterol. 1990. Vol. 12, № 1. P. 10–13.
 41. Эрлих А.Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения // Атеротромбоз. 2014. № 2.

Евразийская Ассоциация Терапевтов — это независимая ассоциация, представляющая возможность участникам евразийского медицинского сообщества обмениваться мнениями и делиться опытом.

Миссией ассоциации является создание международных медицинских, исследовательских и образовательных проектов между странами Европы, Азии и СНГ.

Одной из основных задач ассоциации является донесение передовых достижений в области терапии за счет предоставления доступа к зарубежным медицинским практикам и знаниям.

Ассоциация считает важным поднимать актуальные вопросы сегодняшнего дня:

- Необходимость проведения исследований в масштабах целого континента в условиях растущей миграции населения;
- Оказание медицинской помощи в условиях различных климатических зон Евразии от крайнего севера до юга;
- Изучение генетических предрасположенностей в условиях растущей миграции населения;
- Изучение адаптационных механизмов организма при постоянной миграции со сменой широт и часовых поясов;
- Проблема антибактериальной резистентности, угрожающая полной потерей эффективности антибиотиков в течение 20-30 лет;

Для решения поставленных задач Ассоциация проводит образовательные мероприятия в рамках НМО и привлекает ведущих экспертов в своей специальности:

- Проведение телемостов в условиях однородной медицинской среды;
- Проведение единых образовательных модулей, включающих в себя самые передовые знания в области медицины;
- Проведение конференций с привлечением участников из большинства стран Евразии для обмена опытом.

ДЛЯ ЗАМЕТОК





Научно-практический материал для медицинских специалистов

www.euat.ru