

ПРЕГЛЕД НА УПОТРЕБАТА НА НИСКИ ДОЗИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВА КИСЕЛИНА
КАТО АНТИТРОМБОТИЧНА ТЕРАПИЯ

Ст. Балкански, Л. Пейкова, Е. Григоров и И. Гетов

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

A REVIEW OF THE USE OF LOW-DOSE ACETYLSALICYLIC ACID FOR
ANTITHROMBOTIC THERAPY

S. BALKANSKY, L. PEIKOVA, E. GRIGOROV and I. GETOV

Department Of Pharmacy, Medical University – Sofia

Резюме. Ацетилсалициловата киселина (АСК) се използва като лекарство повече от един век. Тя притежава множество доказани фармакологични ефекти: противоболков, противовъзпалителен и антипиретичен, а според прилаганата доза може да прояви и противоревматичен ефект. В ниски дози (от 75-100 mg), чрез инхибиране синтеза на тромбоксан, АСК се използва в кардиологията като средство, предотвратяващо образуването на кръвни съсиреци, предизвикващи запушването на кръвоносните съдове. Посредством инхибирането на активността на COX-1 АСК възпрепятства продукцията на физиологично важни простагландини, предпазващи стомашната мукоза от увреждане от солната киселина. Това от своя страна води до висока токсичност в горния гастроинтестинален тракт. Рисковите фактори за появата на усложнения и НЛР при пациенти, приемащи ацетилсалицилова киселина, са добре познати и включват: напреднала възраст, анамнеза за язва или гастроинтестинално кървене, употреба на две или повече НПВС, както и приемането им във високи дози, едновременна употреба на кортикостероиди или антикоагуланти, както и наличието на хронични заболявания.

Ключови думи: ацетилсалицилова киселина, ниски дози, рискови фактори, гастроинтестинално кървене

Summary. The acetylsalicylic acid (ASA) is used as a medicine for more than a century. It is an analgesic, anti-inflammatory and antipyretic medication. In low dosage (from 75 to 100mg) it has an antiplatelet effect by inhibiting the production of thromboxane, which under normal circumstances binds platelet molecules together to create a patch over damaged walls of blood vessels. The ASA inhibits the COX-1 enzyme and prevent the production of physiologically important prostaglandins which protect the gastrointestinal mucosa from harmful effects of the hydrochloric acid. This leads to high toxicity in the upper gastrointestinal tract. The risk factors for complications of the upper gastrointestinal tract for patients who take low dosage acetylsalicylic acid are well known – advanced age, use of two or more NSAIDs, prior history of ulcer or gastrointestinal bleeding, usage of high dosage of NSAIDs, the concomitant use of corticosteroids or anticoagulants, and serious diseases.

Key words: acetylsalicylic acid, low dosage, risk factors, gastro-intestinal bleeding

ВЪВЕДЕНИЕ

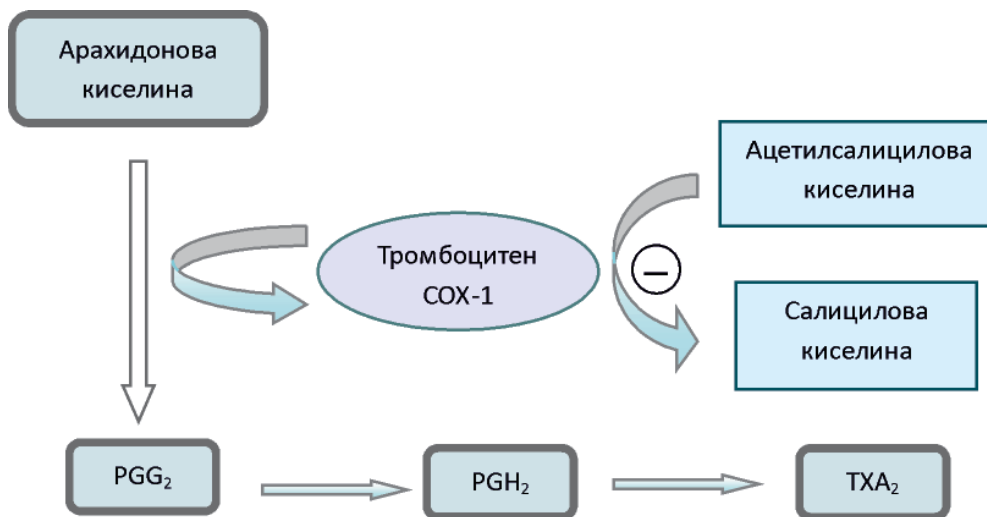
Натуралната форма на салициловата киселина се е използвала като лекарство още от древността [29]. Ацетилсалициловата киселина (АСК) е химично синтезирана за

първ път през 1897 г. от немския химик Феликс Хофман (Felix Hoffmann), служител на химико-фармацевтичната компания Байер, който е търсил по-ефикасно и по-добре поносимо антиревматично лекарство за баща си [41].

ФАРМАКОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАТА КИСЕЛИНА

Ацетилсалициловата киселина (АСК), позната още и налична на пазара с множество търговски наименования като: аспирин, ацетизал, ацетилин, аспетин и др., представлява лекарствен продукт от групата на нестероидните противовъзпалителни средства (НПВС), инхибиращи циклооксигеназата (СОХ), която е основен ензим в синтеза на простагландини (PGs) [40]. АСК притежава противоболков, противовъзпалителен и антипиретичен ефект, а според прилаганата доза може да проявява и противоревмати-

чен ефект. В ниски концентрации може да се използва и като средство, предотвратяващо образуването на кръвни съсиреци, предизвикващи запушването на кръвоносните съдове [27]. Когато е приета в ниски дози, АСК има свойството приоритетно да инхибира СОХ-1 изоформата в тромбоцитите и по този начин да повлиява синтеза на тромбоксан А₂, вещество, което има значение за поддържането на тромбоцитната агрегация [22]. Именно чрез необратимо инхибиране на СОХ-1 АСК проявява своята антитромбоцитна активност [23] за разлика от другите известни СОХ-1 инхибитори, при които инхибирането е обратимо [30].



Фиг. 1. Ролята на ацетилсалициловата киселина при профилактика на ССЗ

Публикации и световни препоръки показват, че при пациенти с висок сърдечно-съдов риск антитромбоцитната терапия с АСК в доза 75-100 mg намалява риска от сериозни сърдечно-съдови (ССИ) и мозъчносъдови (МСИ) инциденти с до 25% [1, 2, 31]. Приемането на ниска доза АСК е също най-често използваната стратегия за вторична профилактика на съдови инциденти [48]. За разлика от тези доказани факти, проучванията, които изследват употребата на АСК за първична профилактика на ССИ, дават доста противоречиви резултати. В наскоро проведено изследване, публикувано в *New England Journal of Medicine*, изследователите отбелязват сигнификантна редукция на риска от миокарден инфаркт, въпреки че те са

притеснени от доказателства за повишен риск от инсулт, както и липсата на редукция в общата сърдечно-съдова смърт [34]. В друг наскоро направен метаанализ за използването на АСК за първична профилактика се установяват сходни резултати: сигнификантно намалява всички сърдечно-съдови инциденти с 15%, миокардните инфаркти с 30% и несигнификантно редуцира общата смъртност с 6%, като едновременно с това АСК несигнификантно увеличава риска от инсулт с 6% и сигнификантно увеличава риска от кървене с 69% [36]. Именно тези противоречиви данни поставят под съмнение масовата употреба на ацетилсалицилова киселина за първична профилактика на пациенти със сърдечно-съдов риск.

Дозировка на АСК

Таблетките аспирин за възрастни се произвеждат в стандартизирани концентрации, които леко варират в различните страни, като например във Великобритания са 300 mg, в САЩ – 325 mg, и 500 mg – в Европа. По-малките дози се базират на тези стандарти, т.е. 75 mg и 81 mg таблетки. Няма терапевтична разлика в дозировката между таблетките от 75 и 81 mg. От исторически интерес е фактът, че дозата от 325 mg аспирин е еквивалентна на историческите 5 грана аспирин, таблетки, които са се използвали преди появата на метричната система.

Ако е необходимо бързо инхибиране на тромбоцитната агрегация (напр. при пациент с пресен инфаркт), първоначалната доза трябва да е 160 до 325 mg [32]. Ако необичайни таблетки аспирин не са на разположение, то интересолвентните таблетки могат да се сдъвчат с цел да се постигне по-бърз ефект. За превенция на сърдечно-съдови заболявания може да се използва ацетилсалицилова киселина в доза от 75 до 325 mg веднъж дневно [9]. В някои препоръки се посочва, че при дълготрайна превенция е добре да се използват само „бебешки“ таблетки аспирин (75 до 100 mg) веднъж дневно. Тези препоръки се базират на доказателствата, че по-високи дози водят до по-висок риск от гастроинтестинално кървене, без да осигуряват допълнителна защита от инфаркт или инсулт [25].

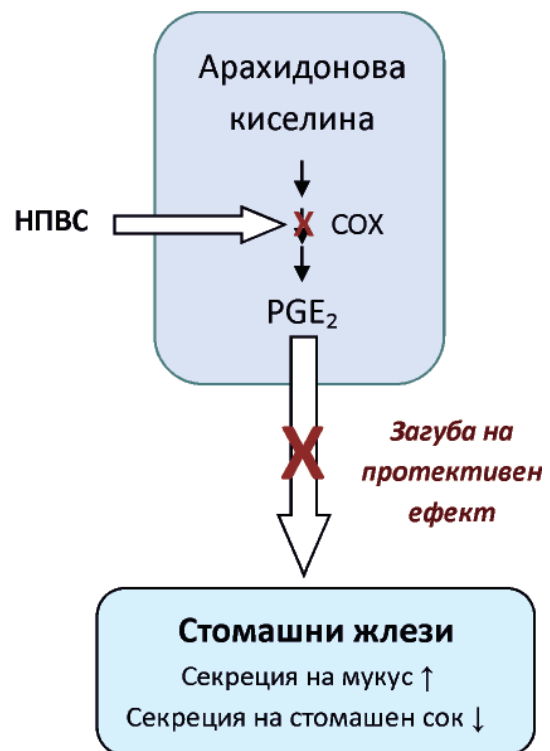
Други налични на пазара лекарствени форми с ацетилсалицилова киселина:

- Дъвки: 227 mg;
- Супозитории: 60, 120, 200, 300, 325, 600 и 650 mg;
- Таблетки: 75, 81, 100, 300, 325 и 500 mg;
- Дъвчащи таблетки: 81 mg;
- Ентеросолвентни таблетки със забавено освобождаване: 81, 162, 325, 500, 650 и 975 mg;
- Таблетки със забавено освобождаване: 650 и 800 mg;
- Обвити таблетки: 325 и 500 mg;
- Гранули за перорална суспензия: 500 и 1000 mg.

НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ПРИ УПОТРЕБАТА НА НИСКИ ДОЗИ АСК

Въпреки факта, че ниската доза ацетилсалициловата киселина (НД АСК) е "златен стандарт" като антитромбоцитен агент за

предпазване от образуването на артериални тромбози при пациенти с прекаран сърдечно-съдов инцидент, неговата употреба е съпътствана с повишен риск от гастроинтестинално кървене [38]. Чрез инхибирането на активността на COX-1, основен ензим в синтеза на простагландините, които са отговорни за възпалението, болката и високата температура, АСК възпрепятства продукцията на физиологично важни простагландини, предпазващи стомашната мукоза от увреждане от солната киселина [44].



Фиг. 2. Механизъм на увреждане на стомашната мукоза от АСК

Това води до висока токсичност в горния гастроинтестинален тракт [9, 14]. Въпреки че ниските дози ацетилсалицилова киселина имат по-малко нежелани ефекти в горния гастроинтестинален тракт в сравнение с високите дози АСК и другите НПВС, рискът остава значителен [10]. Промените в лигавицата варират в широки граници и могат да засегнат целия гастроинтестинален тракт, но най-тежки са промените в стомаха. Симптомите от горния гастроинтестинален тракт са разнообразни. Най-често е усещането за дискомфорт, последвано от болка в епигастриума или целия корем, както и зад гръд-

ната кост. Често първата изява е направо с кръвоизлив (със или без перфорация) или желязодефицитна анемия при окултно кървене. По-често се наблюдава стомашната язва в сравнение с дуоденалната, но честотата на усложненията и при двете е една и съща. В стомаха най-често се откриват пептични хеморагии със или без белези на гастрит и ерозии или множествени язви с кървене [48].

Неблагоприятният ефект на НД АСК към гастродуоденалната мукоза е доказан в краткотрайни ендоскопски проучвания, включващи както здрави доброволци [16, 32, 33], така и диагностицирани пациенти [6]. При 60% от болните, употребяващи НД АСК, са налице гастроинтестинални ерозии при ендоскопски анализ [6]. Мултинационално, проспективно проучване с пациенти, приемащи НД АСК за профилактика на сърдечно-съдови заболявания, показва, че 11% от пациентите развиват гастродуоденална язва [47].

Интересен клиничен факт е, че различни изследвания показват, че рискът от гастроинтестинално кървене, свързано с НД АСК, е сходен при всички лекарствени форми, независимо дали пациентите се лекуват с обикновени, буферирани или ентросолвентни таблетки [8, 18]. Това се дължи на системното действие на АСК. Този факт се потвърждава и в единния интердисциплинарен Експертен консенсус на Американската колегия по кардиология (ACCF), Американската колегия по гастроентерология (ACG) и Американската сърдечна асоциация (AHA), публикуван през 2008 г., който дава насоки за намаляване на гастроинтестиналния риск при пациенти, употребяващи антитромбоцитна терапия и НПВС. В този общ документ изрично се посочва, че ентросолвентните и буферирани таблетки не намаляват риска от гастроинтестинално кървене [3].

Диспепсията също е проблем, който се съобщава от пациенти, лекувани с АСК, но тя не е задължително обвързана с наличието на лезии по лигавицата [11]. Приблизително половината от пациентите с диспептични симптоми имат мукоза в нормален вид [24]. Има оскъдни литературни данни, които свързват употребата на аспирин с появата на диспептични оплаквания. Докладвано

е, че само 20% от пациентите, приемащи ниско дозиран аспирин за сърдечно-съдова защита, имат оплаквания от диспепсия [47]. От друга страна, в Експертния консенсус на ACCF/ACG/AHA се посочва, че язвената болест се развива безсимптомно при 80% от случаите [3]. Това показва, че независимо от развитието на язва, пациентите нямат очакваните предупредителни симптоми.

Рискови фактори за ГИ усложнения при пациенти, приемащи АСК

През 2012 г. Европейското дружество по кардиология (ESC) препоръчва на пациентите, приемащи ацетилсалицилова киселина, да се отделя винаги особено внимание във връзка с увеличавения риск от кървене, особено от горния гастроинтестинален тракт [26]. Рисковите фактори за усложнения на горния гастроинтестинален тракт при пациенти, приемащи НПВС, са добре познати и включват напреднала възраст, анамнеза за язва или гастроинтестинално кървене, употреба на две или повече нестероидни противовъзпалителни лекарства или във високи дози, едновременна употреба на кортикостероиди или антикоагуланти, както и наличието на сериозни заболявания [19].

Проучване проследява увеличаването на риска от усложнения на горния гастроинтестинален (ГИ) тракт, свързани с приема на НД АСК и история за гастроинтестинално кървене. Във всички възрастови групи рискът на гастроинтестинални увреждания се увеличава значително при пациентите с анамнеза [15]. Като цяло, наличието на анамнеза за гастроинтестинално кървене се свързва с трикратно увеличаване на риска от повторно ГИ кървене при прием на ацетилсалицилова киселина [39].

Овен това рискът от кървене на горния гастроинтестинален тракт, свързан с приемането на НД АСК, се увеличава с нарастване на възрастта както при мъжете, така и при жените, като при пациентите на 60+ години рискът от ГИ кървене се засилва значително – тенденция, която е по-силно изразена в групата на мъжете [15]. Преглед на промените, които настъпват в горния гастроинтестинален тракт с напредване на възрастта, показва атрофия на стомашната мукоза, вероятно свързано с повишената честота на откриване

на *H. pylori* с възрастта, както и удълженото време за гастроинтестинален транзит, което обяснява по-големия риск от GI усложнение при възрастни пациенти, употребяващи АСК, в сравнение с по-младите [28].

Друг важен рисков фактор за GI усложнения при пациенти, приемащи НД АСК, е съпътстваща терапия с неселективни и СОХ-2 селективни НПВС [8, 42, 46]. Инхибирането на СОХ изоензимите блокира продукцията на простагландини, които играят важна защитна роля за стомаха, като увеличават стомашния кръвоток и по този начин стимулират синтеза и секрецията на мукус и бикарбонати, както и епителната пролиферация. Чрез инхибирането на простагландините се понижават тези защитни фактори, което води до развитие на стомашна среда, която е значително по-уязвима на въздействия от страна на солна киселина, пепсин и жлъчни соли [37]. Описан е повишен риск от гастроинтестинално кървене при едновременна употреба на ниски дози ацетилсалицилова киселина с СОХ-2 селективни НПВС [21].

Тромбоцитната агрегация играе важна роля в лечението чрез освобождаването на различни тромбоцитопроизтичащи растежни фактори, които стимулират ангиогенезата. Ангиогенезата от своя страна е важна за възстановяването на увредената GI мукоза. Въпреки че клопидогрел и други агенти, които намаляват ангиогенезата, не са основна причина за образуването на гастродуоденални язви, техният антиангиогенен ефект може да намали заздравяването на стомашните ерозии или на малките улцерации, вследствие на употребата на други лекарства или *H. pylori* инфекции [3]. Поради тази причина в Експертния консенсус, изготвен от ACCF/ACG/АНА, се посочва, че замяната на АСК с клопидогрел не е препоръчителна стратегия за намаляване на риска от GI кървене при високорискови пациенти, и се препоръчва комбинация на АСК с инхибитор на протонната помпа (ИПП) [3].

Острото GI кървене е тежко усложнение при пациенти, приемащи орални антикоагуланти за дълъг период [43]. Въпреки това данните за риска при болни, приемащи едновременно орално антикоагуланти и ниски дози аспирин, са противоречиви [22], като ACCF/

ACG/АНА препоръчват повишено внимание при тези пациенти. Комбинацията на АСК с антикоагулантна терапия се свързва със сигнификантно увеличаване на риска от значимо екстракраниално кървене, както и сериозно кървене от горния гастроинтестинален тракт. Ето защо тази комбинация трябва да се използва заедно с прилагане на ИПП [5].

Инфекцията с *Helicobacter pylori* е независим рисков фактор за гастроинтестинално кървене [17]. Инфекция с *H. pylori* при прием на ниски дози АСК увеличава риска от гастродуоденално увреждане [20]. В същото време премахването на инфекцията с *H. pylori* при пациенти с язва или GI кървене се свързва с намаляване на риска от появата на GI увреждания както при пациенти, приемащи АСК, така и при пациенти, които не приемат [20, 35]. Тестването за *H. pylori* при пациенти с анамнеза за язва е препоръчително преди започването на хронична анти-тромбоцитна терапия [7].

ОБЩЕСТВЕННОТО ЗДРАВЕ И ПРИЕМЪТ НА АСК

Основната цел на политиката за обществено здраве от дълго време насам е да се увеличава продължителността и качеството на живота на хората [4]. Хроничните заболявания са основните причини за заболяемост и смъртност по света, както в развитите, така и в развиващите се страни [13].

Последните десетилетия обаче показва, че въпреки активното промотиране хората не се убедиха в необходимостта да променят своя начин на живот. Счита се, че с напредването на възрастта увеличеният прием на лекарства е нещо нормално, с което се постига по-добро здраве. Получаването на допълнителни грижи и проследяване повишава качеството на живот на болните и води до по-малко последващи хоспитализации и смъртност [45].

Проучване сред пациенти с исхемична болест на сърцето е установило, че тяхната готовност за заплащане на стойността на лекарствата за лечението им е висока [12]. Цената на АСК съставлява много малък дял от общата стойност на лечението на пациентите, но добавянето към нея на инхибитор на протонната помпа може съществено да наруши баланса на заделения за това бюджет.

Обсъждане

За разлика от много други заболявания, гастроинтестиналните усложнения, които са свързани с употребата на АСК при пациенти с висок ГИ риск, са предвидими и могат да бъдат избегнати. При подходящите болни, оралната антитромбоцитна терапия с АСК намалява сигнификантно исхемичния риск, но тя може да увеличи усложненията, свързани със стомашно кървене. За намаляване на риска от него се препоръчват следните стратегии – използване на по-ниски дози АСК (за предпочитане под 100 mg дневно), добавяне на гастропротектор – инхибитор на протонната помпа, и ерадикация на *H. pylori* при рискови пациенти и такива с анамнеза за предишни инциденти на кървене от ГИТ.

Заклучение

Представеният обзор на профила на безопасност и препоръките за употреба на НД АСК показват, че макар и с дълготрайна употреба, са налице разнопосочни данни за НЛР и приложението ѝ в практиката. Необходимо е детайлно индивидуализирано дозиране и преценка на рисковете за всеки отделен клиничен случай. Също така пациентите, които възнамеряват да приемат НД АСК, трябва да бъдат детайлно информирани за потенциалните рискове и ползи от терапията.

Не на последно място, в предлаганата статия се доказва, че съвременната наука е в състояние да добави нови данни и препоръки, включително за широко използвани в практиката лекарства и терапевтични подходи.

Библиография

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. – *BMJ*, **324**, 2002, № 7329, 71-86.
2. Baigent, C. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. – *Lancet*, **373**, 2009, № 9678, 1849-1860.
3. Bhatt, D. L. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, **52**, 2008, № 18, 1502-1517.
4. Brownson, R. C., J. E. Fielding et C. M. Maylahn. Evidence-based public health: a fundamental concept for pub-

- lic health practice. – *Annu. Rev. Public. Health*, **30**, 2009, 175-201.
5. Chan, F. K. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications—balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. – *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*, **3**, 2006, 3, № 10, 563-573.
6. Chowdhury, A. et al. Gastro-duodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective, endoscopic study. – *Indian J. Gastroenterol.*, **20**, 2001, № 6, 227-229.
7. Cryer, B. Management of patients with high gastrointestinal risk on antiplatelet therapy. – *Gastroenterology Clin. North America*, **38**, 2009, № 2, 289-303.
8. De Abajo, F. J. et L. A. Garcia Rodríguez. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. – *BMC Clin. Pharmacol.*, **1**, 2001, 1.
9. Garcia Rodríguez, L. A. et H. Jick. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. – *Lancet*, **343**, 1994, № 8900, 769-772.
10. Garcia Rodríguez, L. A., S. Hernandez-Diaz et F. J. de Abajo. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. – *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **52**, 2001, № 5, 563-571.
11. Goldstein, J. L. et al. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. – *Clin. Ther.*, **26**, 2004, № 10, 1637-1643.
12. Grigorov, E., E. Naseva et I. Getov. Study of patients' willingness-to-pay for pharmacotherapy of ischemic heart disease. – *Archives of the Balkan Medical Union*, **43**, 2011, № 3, 177-179.
13. Halpin, H. A., M. M. Morales-Suárez-Varela et J. M. Martín-Moreno. Chronic disease prevention and the New Public Health. – *Public Health Reviews*, **32**, 2010, № 1, 120-154.
14. Hawkey, C. J. et A. I. Lanas. Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. – *Am. J. Med.*, **110**, 2001, № 1A, 79S-100S.
15. Hernández-Díaz, S. et L. García Rodríguez. Cardio-protective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. – *BMC Med.*, **4**, 2006, № 1, 1-9.
16. Hoftiezer, J. W. et al. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. – *Lancet*, **2**, 1980, № 8195, pt. 1, 609-612.
17. Hunt, R. H. et F. Bazzoli. Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. – *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **19**, 2004, 9-16.
18. Kelly, J. P. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. – *Lancet*, **348**, 1996, № 9039, 1413-1416.
19. Laine, L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. – *Gastroenterology*, **120**, 2001, № 3, 594-606.
20. Lanas, A. et al. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. – *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 2002, № 4, 779-786.
21. Lanas, A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory

- drugs, aspirin and combinations. – *Gut*, **55**, 2006, № 12, 1731-1738.
22. Lanas, A. et J. Scheiman. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. – *Current Medical Research and Opinion*, **23**, 2007, № 1, 163-173.
 23. Loll, P. J., D. Picot et R. M. Garavito. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. – *Nat. Struct. Biol.*, **2**, 1995, № 8, 637-643.
 24. Manes, G. et al. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy system: a prospective observational study based on the Maastricht guidelines. – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **16**, 2002, № 1, 105-110.
 25. Members, W. G. et al. ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the management of patients with unstable angina/ non–ST-elevation myocardial infarction (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – *Circulation*, **123**, 2011, № 18, 2022-2060.
 26. Members, A. T. F. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). – *Eur. Heart J.*, **33**, 2012, № 13, 1635-1701.
 27. Miner, J. et A. Hoffhines. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. – *Tex. Heart Inst. J.*, **34**, 2007, № 2, 179-186.
 28. Newton, J. L., C. E. Johns et F. E. B. May. The ageing bowel and intolerance to aspirin. – *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **19**, 2004, № 1, 39-45.
 29. O'Hara, M. et al. A review of 12 commonly used medicinal herbs. – *Arch. Fam. Med.*, **7**, 1998, № 6, 523-536.
 30. Ouellet, M., D. Riendeau et M. D. Percival. A high level of cyclooxygenase-2 inhibitor selectivity is associated with a reduced interference of platelet cyclooxygenase-1 inactivation by aspirin. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 2001, № 25, 14583-14588.
 31. Pearson, T. A. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. – *Circulation*, **106**, 2002, № 3, 388-391.
 32. Petroski, D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. – *Clin. Ther.*, **15**, 1993, № 2, 314-320.
 33. Prichard, P. J. et al. Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. – *BMJ*, **298**, 1989, № 6672, 493-496.
 34. Ridker, P. M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. – *New Engl. J. Med.*, **352**, 2005, № 13, 1293-1304.
 35. Rokkas, T. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. – *Gastrointestinal Endoscopy*, **41**, 1995, 1-4.
 36. Sanmuganathan, P. S. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. – *Heart*, **85**, 2001, № 3, 265-271.
 37. Scheiman, J. M. NSAIDs, gastrointestinal injury, and cytoprotection. – *Gastroenterol. Clin. North Am.*, **25**, 1996, № 2, 279-298.
 38. Schror, K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. – *Semin. Thromb. Hemost.*, **23**, 1997, № 4, 349-356.
 39. Serrano, P. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. – *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**, 2002, № 11, 1945-1953.
 40. Simmons, D. L., R. M. Botting et T. Hla. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. – *Pharmacological Reviews*, **56**, 2004, № 3, 387-437.
 41. Sneider, W. The discovery of aspirin: a reappraisal. – *BMJ*, **321**, 2000, № 7276, 1591-1594.
 42. Sorensen, H. T. et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. – *The American Journal of Gastroenterology*, **95**, 2000, № 9, 2218-2224.
 43. Thomopoulos, K. C. et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. – *World J. Gastroenterol.*, **11**, 2005, № 9, 1365-1368.
 44. Vane, J. R. et R. M. Botting. The mechanism of action of aspirin. – *Thromb. Res.*, **110**, 2003, № 5-6, 255-258.
 45. Vekov, T. Y., I. Maznev et H. Hristov. Comparative analysis of the quality of life in home and hospital treatment of patients suffering from heart failure. – *World Hosp. Health Serv.*, **47**, 2011, № 2, 17-21.
 46. Weil, J. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. – *BMJ*, **310**, 1995, № 6983, 827-830.
 47. Yeomans, N. D. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. – *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **22**, 2005, № 9, 795-801.
 48. Владимиров, Г. Гастроинтестинален риск и антиагрегантна терапия. – *Наука кардиология*, **13**, 2012, № 3, 137-144.

Постъпила – 25.03.2014 г.

☐ Адрес за кореспонденция

Маг.-фарм. Стефан Балкански
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. "Дунав" № 2
1000 София
e-mail: st.balkanski@gmail.com

☐ Address for correspondence

Stefan Balkanski
Faculty of Pharmacy
Medical University
2 Dunav st.
Bg – 1000 Sofia
e-mail: st.balkanski@gmail.com