

Ацетилсаліцилова кислота в кардіологічній практиці: фокус на ентеротоксичність

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є одним з найчастіше призначуваних препаратів у світі. Постійний прийом АСК має суттєві побічні ефекти, у тому числі з боку шлунково-кишкового тракту. В огляді, присвяченому ентеротоксичному впливу АСК, викладено сучасні погляди на застосування дезагрегантної терапії, а також висвітлено уявлення щодо частоти, патогенезу та підходів до лікування АСК-асоційованих ентеропатій.

Ключові слова:

ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, ентеропатія, ентеротоксичність, гастропатія.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) — один із препаратів, який найчастіше застосовують у медичній практиці у світі. У кардіології АСК призначають як для первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і для вторинної — у вигляді монотерапії або комбіновано (з клопідогрелем та варфариним). Провідні кардіологічні асоціації рекомендують використання АСК як ключового елемента антитромботичного лікування, зважаючи на значну перевагу терапевтичних ефектів АСК над можливими ризиками. Основні показання до призначення АСК у кардіологічній практиці та відмінності між рекомендаціями провідних кардіологічних асоціацій узагальнені в табл. 1.

Варто пам'ятати, що навіть застосування низьких доз АСК (від 75 до 325 мг на добу — за визначенням FDA (Управління продовольства і медикаментів, США) супроводжується досить широким спектром несприятливих впливів на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Це езофагопатії, гастропатії, ентеропатії, колопатії, гепатопатії [3]. Так, за даними С.М. Кушнір, в Україні частка зафіксованих побічних ефектів з боку ШКТ на тлі прийому пацієнтами кардіопрепаратів АСК різних виробників досягає 41,5 % (за частотою поступаючись лише алергійним реакціям на препарат) [2], що свідчить про серйозність існуючої проблеми.

На сьогодні аспекти негативного впливу АСК на верхні відділи ШКТ — шлунок та дванадцятипалу кишку (ДПК) — достатньо добре вивчені. Ще 2009 р. American College of Gastroenterology було розроблено чіткі рекомендації з профілактики гастродуоденальних ускладнень на тлі прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), у тому числі АСК [20, 9]. Однак, як зазначено вище, побічні ефекти АСК не обмежуються виключним та найбільш вивченим токсичним впливом на шлунок та ДПК.

Доведено, що важливим фактором мінімізації побічних ефектів АСК є визначення оптимальної дози препарату. Так, у дослідженні CHARISMA аспірин з метою профілактики виникнення кардіоваскулярних подій призначався у 99,9 % випадків 15 603 пацієнтам. При цьому доза препарату відрізнялась, коливаючись від 75–81 мг до 100 мг



**О.Ю. Губська,
А.І. Таран,
І.О. Лавренчук,
Т.С. Альянова**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Губська Олена Юріївна
д. мед. н., проф., зав. кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти

02175, м. Київ, вул. Харківське шосе, 121
E-mail: gubskao@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
4 жовтня 2018 р.

Таблиця 1. Основні показання до призначення АСК у кардіологічній практиці

Назва організації, рік видання	Первинна профілактика	Вторинна профілактика
Канадська кардіологічна асоціація (Canadian Cardiovascular Society — CCS), 2011	АСК не рекомендується з метою первинної профілактики ССЗ, зважаючи на незначне зменшення вірогідності розвитку ССЗ та високу ймовірність розвитку ускладнень у вигляді кровотеч	Пацієнтам із гострим коронарним синдромом у вигляді монотерапії (клас I, рівень доказовості A). Після гострого інфаркту міокарда (ІМ) — у вигляді компонента подвійної терапії з клопідогрелем (клас I, рівень доказовості B), схема та тривалість залежить від типу ІМ та характеру проведеного лікування
Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology — ESC), 2012	Показана хворим на гіпертонічну хворобу старше 50 років, із задовільним контролем артеріального тиску, за наявності ознак ураження органів-мішеней, цукрового діабету або кардіоваскулярного ризику $\geq 20\%$	Пожиттєво за наявності ССЗ
Американська профілактична сервісна цільова група (The U.S. Preventive Services Task Force — USPSTF), 2015	Початкове призначення низьких доз АСК пацієнтам у віці 50—59 років та 60—69 років, які мають $\geq 10\%$ ризик виникнення фатальної кардіоваскулярної події, не належать до групи ризику виникнення кровотеч, мають очікувану тривалість життя ≥ 10 років та згодні приймати АСК у низьких дозах щонайменше 10 років (рівень доказовості B та відповідно C)	Аналогічна первинній профілактиці
Американська асоціація серця (The American Heart Association — AHA), 2016	Пацієнтам з групи високого ризику, для яких ризик виникнення фатальної кардіоваскулярної події $\geq 10\%$, за умови переважання користі від прийому АСК над ризиками виникнення кровотечі	Пожиттєвий прийом у вигляді монотерапії або спільно з інгібітором P2Y ₁₂
Міністерство охорони здоров'я України, 2016	Препарати АСК призначаються усім хворим для профілактики ускладнень ССЗ за відсутності протипоказань	Пацієнтам, яким було проведено перкутанне коронарне втручання, призначається подвійна антитромбоцитарна терапія, (комбінація препаратів АСК із клопідогрелем). У пацієнтів високого ризику тромботичних ускладнень після проведення стентування на тлі прийому АСК (75—100 мг) протягом 7 днів, з подальшим переходом на стандартні дози

та вище (залежно від групи дослідження). Багатофакторний вторинний аналіз показав, що прийом АСК у профілактичній дозі понад 100 мг не довів переваг у запобіганні виникнення тромботичних ускладнень, одночасно суттєво збільшуючи несприятливі побічні ефекти у вигляді шлунково-кишкових кровотеч. Таким чином, S.R. Steinhubl та співавт. (2009) зробили висновок про те, що оптимальним дозуванням АСК із точки зору ефективності та безпеки є 75—81 мг на добу, особливо для пацієнтів, які приймають АСК у комплексі з клопідогрелем [33, 35].

Хоча перші дослідження цього питання розпочалися у 80-х рр. ХХ ст., розуміння проблеми побічних ефектів прийому АСК на кишечник досі залишається обмеженим.

У 1986 р. I. Bjarnason та співавт. описали результати вивчення впливу НПЗП (АСК, ібупрофен, індометацин) на кишечник. Серед досліджуваних осіб також було 10 здорових добровольців, які за умовами експерименту приймали АСК. Подальше обстеження шляхом оцінки ре-

зультатів поглинювального тесту EDTA (Ethylene Diamine Tetra Acetic — етилендіамін-тетраоцтова кислота) з ⁵¹Cr-міткою виявило зростання проникності стінки кишечника не лише в осіб, які тривалий час лікувалися за допомогою НПЗП, а й у попередньо здорових осіб контрольної групи. Отримані результати дозволили припустити, що короткотривале (протягом доби) вживання АСК вже призводить до порушення бар'єрної функції кишечника, а тривалий прийом цих препаратів спричинює хронічне запалення тонкої кишки. При цьому автори припускали, що вираженість несприятливого впливу АСК на кишечник може бути навіть більшою, аніж на шлунок та ДПК [5].

У 1993 р. I. Bjarnason, J. Nauylar та співавт. опублікували огляд наявних досліджень в системах Medline and Embase щодо вивчення побічного впливу різних НПЗП та зробили висновки, що дана група препаратів дійсно викликає ураження ШКТ дистальніше ДПК. Ураження можуть мати клінічні прояви (абдомінальний біль,

диспепсія, зміна характеру випорожнень, наявність крові у випорожненнях) або бути цілком безсимптомними, що значно збільшує ризики розвитку фатальних ускладнень. Також лікарям необхідно звертати увагу на можливість розвитку уражень товстої кишки з формуванням виразок великих розмірів, стриктур, кишкових кровотеч, ускладнень дивертикулярної хвороби з утворенням нориць та перфорацій. Окремо було продемонстровано, що на тлі прийому НПЗП (у тому числі АСК) частіше розвивались загострення та ускладнення запальних захворювань кишечника [7].

Завдяки появі нових діагностичних можливостей (ентероскопії та неінвазивних лабораторних досліджень) вдалося по-новому оцінити частоту АСК-індукованих ентеропатій [32].

У 2009 р. Н. Endo та співавт. уперше з використанням відеокапсульної ендоскопії (ВКЕ) змогли довести, що навіть короткотривале лікування (14 днів) низькими дозами АСК достовірно підвищує ризик виникнення запалення слизової оболонки тонкої кишки помірного ступеня вираженості ($p = 0,023$) [14]. Також є дані, що 7-денний прийом низьких доз АСК також призводить до уражень слизової оболонки тонкої кишки різного ступеня вираженості у 12 з 20 здорових добровольців [33].

За сучасними даними, частота розвитку НПЗП-асоційованої ентеропатії становить 53–80 % при короткотривалому (до 3 міс) прийомі навіть у попередньо здорових осіб. Оскільки кардіологічні хворі потребують пожиттєвого прийому АСК, вірогідність розвитку ентеропатії суттєво зростає (50–71 %), незважаючи на призначення низьких доз препарату [34]. Таким чином, з огляду на високу частоту призначення АСК, експертами було запропоновано окреме поняття аспірин-індукованої ентеропатії, відображення несприятливих впливів АСК на слизову оболонку тонкої кишки.

Обстеження пацієнтів (22 особи) двох медичних центрів Японії (Токіо, Йокогама), які приймали АСК не менше 3 міс низькими дозами з метою первинної/вторинної профілактики ССЗ, за допомогою ВКЕ дозволило верифікувати ураження слизової оболонки тонкої кишки у 95,5 % з них. Ентеропатія характеризувалась наявністю множинних петехій, втратою ворсинок слизової оболонки, розвитком ерозій та виразок округлої або неправильної форми. У 2 пацієнтів було виявлено виразкування тонкої кишки з формуванням стриктур. У більшості пацієнтів пошкодження слизової оболонки тонкої кишки були мультифокальними з рівномірним ураженням по всій довжині [12].

АСК є окремою та широковідомою причиною розвитку мікроскопічного ентериту — патологічного стану, який характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки з розвитком мікроскопічних та субмікроскопічних змін, що призводять до мікронутрієнтного дефіциту. Вкорочення ворсинок та розвиток набряку слизової оболонки кишки передують утворенню виразок, а тому може розцінюватись як ранній прояв токсичної дії АСК [1].

Патогенез аспірин-асоційованої ентеропатії

Ключовим елементом профілактики виникнення та успішного лікування АСК-асоційованих ентеропатій є розуміння їх патогенезу. Успішному вивченню цього питання сприяв вдалий підбір тваринних моделей, на яких вивчалися локальні зміни слизової оболонки тонкої кишки. Відомо, що в щурів механізми фізіологічного функціонування слизової оболонки подібні до таких у людей, що дозволяє широко використовувати їх як модель для досліджень [29].

Основні механізми формування аспірин-асоційованого ураження тонкої кишки зображено на рисунку.

Як видно на рисунку, несприятливі ефекти АСК формуються як безпосередньо під час ініціального потрапляння препарату в тонку кишку та контакту із слизовою оболонкою, так і опосередковано — за рахунок ентерогепатичної циркуляції метаболітів у проксимальній частині кишки разом із жовчю після їх абсорбції у дистальній частині кишки та подальшого глюкуромування в печінці [37].

Як відомо, АСК належить до неселективних, незворотніх інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ). За даними L. Maiden та співавт. (2007), вираженість побічних ефектів АСК на ШКТ не відрізнялась при використанні неселективних інгібіторів ЦОГ та селективних інгібіторів ЦОГ-2 ($p > 0,05$), що свідчить про визначальну роль ЦОГ-2 у формуванні аспірин-асоційованого ураження тонкої кишки [23]. Так, ЦОГ-2 відіграє значну роль у процесі репарації виразкових дефектів ШКТ через вплив на простагландини. Інгібування ЦОГ-2 призводить до зниження секреції простагландинів та, відповідно, гальмування репаративних процесів у слизовій оболонці тонкої кишки [30], що стає додатковим патогенетичним фактором ураження кишечника.

Іншим механізмом, який спричиняє інгібування ЦОГ, є порушення процесів репарації через несприятливий вплив на ангиогенез та гальмівний вплив на агрегацію тромбоцитів. Інгібуван-

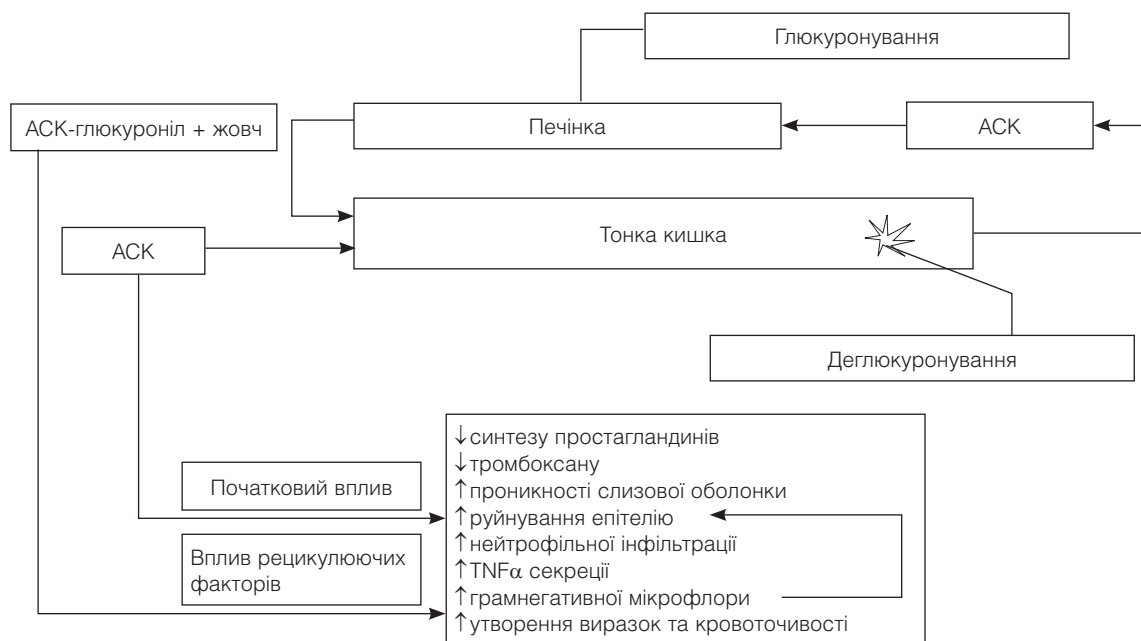


Рисунок. Узагальнююча схема механізмів формування аспірин-асоційованого ураження тонкої кишки (за John L. Wallace, 2013)

ня синтезу тромбосану тромбоцитами додатково посилює ризик розвитку кровотеч. Тож стає зрозумілим, чому інгібування ЦОГ спричинює розвиток аспірин-асоційованої ентеропатії. Однак також очевидно, що існують й інші фактори патогенезу.

Одним з них, окрім інгібування ЦОГ, може бути пошкодження мітохондрій. Дійсно, препарати групи НПЗП призводять до порушення окислювального фосфорилування в клітинах уже через 1 год після їх прийому. Цей вплив може пояснювати окремі аспекти негативного впливу на епітеліоцити тонкої кишки та постає окремою причиною підвищення проникності стінки тонкої кишки [37]. Варто зазначити, що парентеральне введення АСК також призводило до порушення окислювального фосфорилування та вповільнення транспорту електронів, що свідчить про те, що спосіб введення АСК не відіграє суттєвої ролі в контексті профілактики несприятливих побічних ефектів на ШКТ [39].

Окремі спостереження показали, що за умови лігування жовчних проток вказані вище побічні зміни не спостерігались [40]. Так, було продемонстровано, що руйнівний вплив на слизову оболонку тонкої кишки має не лише АСК, а й синергічні поєднання жовчі з хімічними ефектами препарату. Таким чином, стає зрозумілим, як ентеротоксичний вплив АСК посилюється механізмами ентерогепатичної рециркуляції (див. рисунок), а також причини пошкодження не лише проксимальних, а й дистальних її від.

ділів. Це може бути пов'язане з відповідністю ділянок ураження слизової оболонки тонкої кишки зонам повторного поглинання АСК та деглюкуронування і локальним підвищенням концентрації АСК зі збільшенням ризику ентеропатії [8].

Останнім часом активно вивчається роль мікробіоти як чинника формування ентеропатії та на тлі прийому НПЗП, у тому числі АСК.

Ще 1969 р. Т.Н. Kent та співавт. у дослідженні на щурах встановили розвиток дисбіозу на тлі прийому індометацину, а саме зростання кількості ентерококів та *Clostridium* [18]. У 2001 р. J.W. Leung та співавт. показали, що *C. perfringens* продукує β -глюкуронідазу, активність якої у 34 рази перевищує активність цього ферменту, утвореного *E. coli*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium sp.*, *Bacillus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Streptococcus sp.* та *Klebsiella sp.* [21]. Ця знахідка може бути ще одним, окремим, фактором розвитку токсичних ефектів АСК. Встановлено також роль бактеріальної β -глюкуронідази у рециркуляції АСК у тонкій кишці та її ураженні [8]. Було продемонстровано залежність вираженості дисбіозу від дози НПЗП — від мінімальних зворотних змін до розвитку бактеріємії при досягненні дозування індометацину 10 мг/кг [18].

Інші дослідження на тваринних моделях із дисбіозом (зменшенням кількості *Bifidobacterium* або *Lactobacillus* та з переважанням *Eubacterium limosum* або *E. coli*) також продемонстрували, що

Таблиця 2. Дослідження можливостей корекції аспірин-асоційованої ентеропатії (2009—2015 рр.)

Автор, рік	Дизайн дослідження	Результати
S. Fujimori та співавт., 2009	Одноцентрове, рандомізоване, сліпе, плацебоконтрольоване дослідження з вивчення впливу мізопростолу як лікування НПЗП-асоційованої ентеропатії при прийомі інгібіторів протонної помпи (ІПП) (омепразолу в 20 мг). Досліджувані особи — 34 здорових добровольці-чоловіки (дослідна група — 17, контрольна — 17)	Прийом мізопростолу достовірно зменшував вірогідність розвитку ерозій та виразок слизової оболонки тонкої кишки, порівняно з лікуванням лише за допомогою ІПП ($p = 0,028$)
A. Shiotani, 2010	Проспективне рандомізоване, подвійне сліпе пілотне дослідження впливу гераніацетону як профілактики розвитку аспірин-асоційованої ентеропатії. Досліджувані особи — 20 здорових волонтерів	Достовірної різниці частоти розвитку токсичних побічних впливів на тонку кишку на тлі прийому АСК у дослідній та контрольній групах не виявлено
K. Mizukami та співавт., 2011	Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, кроссекційне, плацебоконтрольоване дослідження з вивчення впливу рибаміпіду при лікуванні аспірин-асоційованої ентеропатії при прийомі низьких доз аспірину та ІПП (омепразолу) протягом 1 та 4 тиж. Кількість досліджуваних осіб — 11 здорових волонтерів	Прийом рибаміпіду достовірно зменшував вірогідність розвитку ерозій та виразок слизової оболонки тонкої кишки, порівняно з плацебо ($p = 0,0173$ при оцінці через 1 тиж та $p = 0,0266$ — через 4 тиж)
H. Endo та співавт., 2011	Пілотне, рандомізоване, контрольоване дослідження з вивчення ефективності лікування аспірин-асоційованої ентеропатії при прийомі низьких доз аспірину за допомогою <i>Lactobacillus casei</i> . Кількість досліджуваних осіб — 35 пацієнтів, які приймали аспірин 100 мг не менше 3 міс та омепразол 20 мг	Прийом <i>Lactobacillus casei</i> достовірно зменшував вірогідність розвитку ерозій та виразок слизової оболонки тонкої кишки, порівняно з плацебо ($p = 0,039$)
T. Watanabe та співавт., 2015	Мультицентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебоконтрольоване дослідження з вивчення впливу рибаміпіду на аспірин-асоційовану ентеропатію середнього та тяжкого ступеня. Кількість досліджуваних осіб — 38 (дослідна група — 25, контрольна — 13)	На тлі прийому рибаміпіду вірогідно зменшувалась кількість пошкоджених ділянок кишечника ($p = 0,046$), загоєння відбувалось швидше, ніж у групі пацієнтів, які приймали плацебо

дисбіоз дійсно сприяє розвитку ентеропатії на тлі застосування НПЗП [28].

Можливий вплив дисбіозу на формування ентеропатії підтверджують дослідження на мишах, які генетично не мають Toll-like-рецепторів. Як відомо, Toll-like-рецептори активуються як НПЗП, так і грамнегативними бактеріями. При введенні АСК мишам з відсутністю специфічних рецепторів не спостерігалось формування виразок слизової оболонки тонкої кишки [38].

Роль синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) у формуванні НПЗП-асоційованих ентеропатій, як прояву тонкокишкового дисбіозу, вважається недостатньо вивченою. У 2014 р. M. Muraki та співавт. у групі із 43 пацієнтів, які приймали НПЗП більше 3 міс, продемонстрували залежність інтенсивності ураження слизової оболонки тонкої кишки від СНБР [27].

Додатково ризик формування аспірин-асоційованої ентеропатії посилюється при прийомі інших препаратів — представників групи НПЗП, клопидогрелю, стероїдів, антагоністів рецепторів гістаміну, селективного захоплення серотоніну [1, 10, 17], що необхідно враховувати при веденні хворих.

Особливості діагностики аспірин-асоційованої ентеропатії

Досить дискусійним є питання алгоритму діагностики аспірин-асоційованої ентеропатії,

зважаючи на вартість та технічну складність обстеження тонкої кишки. Дослідження H. Endo та співавт. дозволило довести, що немає необхідності виконання ВКЕ пацієнтам з негативними результатами фекального імунохімічного тесту на приховану кров, який є значно більш чутливим за пробу Грегерсена, оскільки дозволяє виявити наявність у калі клітин крові конкретного пацієнта. У випадку позитивного результату тесту та/або наявності анемії у пацієнтів, які тривало приймають низькі дози АСК, рекомендовано проведення ВКЕ після виконання традиційних ендоскопічних процедур: езофагодуоденоскопії та колоноскопії за умов відсутності виявлення змін гастродуоденальної зони та товстої кишки в них [15].

Можливості корекції аспірин-асоційованої ентеропатії

Етіотропне лікування аспірин-асоційованої ентеропатії фактично ґрунтується на усуненні причини виникнення ускладнення — прийому АСК. Однак часто в кардіологічній практиці виникають ситуації, коли обмежити прийом АСК неможливо. Загальновідомо, що використання кишковорозчинних форм АСК не лише не дає переваги в контексті ентеропротективних впливів на слизову оболонку тонкої кишки, а й навпаки, посилює ураження, на відміну від загальновідомих захисних впливів на слизову оболонку шлунка.

Посилення уваги до токсичних проявів АСК сприяло пошуку патогенетичних можливостей профілактики та лікування ентеропатій [31]. У табл. 2 представлено результати досліджень, основною метою яких був пошук ефективних механізмів корекції АСК-асоційованої ентеропатії.

Як видно з табл. 2, ентеропротективна роль показана для мізопростолу, рибаміпіду, геранілацетону та *L. casei*, хоча можливість їх використання для профілактики та лікування аспірин-асоційованої ентеропатії потребує подальших масштабних досліджень.

Існують дослідження з вивчення ефективності використання інших пробіотиків (а саме *Lactobacillus acidophilus*) на тлі прийому індометацину, а також при прийомі АСК *in vitro*. Було показано, що рівень фекального кальпротектину знижується при використанні вказаних пробіотиків [26].

Була також показана ефективність метронідазолу на тлі прийому індометацину з метою корекції дисбіозу — у досліджуваній групі зменшувалась частота розвитку ерозій та кро-

вотеч [31]. Аналогічних досліджень для аспірин-асоційованих ентеропатій не проводилось.

Висновки

В огляді представлено сучасні уявлення щодо частоти, патогенезу та підходів до лікування АСК-асоційованих ентеропатій.

Токсичні ефекти АСК виникають вже з перших днів прийому та не обмежуються ураженням гастродуоденальної зони. Частота виявлення побічних проявів вживання АСК зросла завдяки збільшенню доступності сучасних методів обстеження кишечника, що дозволило встановити наявність ентеропатії навіть за умови безсимптомних уражень.

Наявні дані свідчать про перспективність подальшого вивчення патогенетичних механізмів розвитку ентеропатії у кардіологічних хворих, які тривало приймають низькі дози аспірину з метою первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних подій. Розуміння причин формування токсичних ефектів АСК із високою ймовірністю дозволить максимально ефективно запобігати та лікувати їх прояви.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: збір матеріалу — Т.С. Альянова; обробка матеріалу — Т.С. Альянова; написання тексту — І.О. Лавренчук; редактування тексту — О.Ю. Губська, А.І. Таран.

Список літератури

1. Губская Е.Ю. Новый диагноз — микроскопический энтерит: определение, современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению // Сучасна гастроентерологія.— 2016.— № 3.— С. 120—126.
2. Кушнір С.М. Терапевтична ефективність ацетилсаліцилової кислоти при серцево-судинних захворюваннях // Журн. «Артеріальна гіпертензія».— 2012.— № 2 (22).
3. Щербатых Е.В., Калягин А.Н., Щербатых А.В. НПВП-ассоциированная патология органов пищеварения // Сиб. мед. журн. (Иркутск).— 2007.— № 7.— С. 23—27.
4. Bell A.D., Roussin A., Cartier R. et al. The use of antiplatelet therapy in the outpatient setting // Canadian J. Cardiol.— 2011.— Vol. 27 (3).— P. S1—S59.
5. Bjarnason I. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the human small intestine // Drugs.— 1986.— Vol. 32 (1).— P. 35—41.
6. Bjarnason I. et al. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy // Gut.— 1992.— Vol. 33 (9).— P. 1204—1208.
7. Bjarnason I., Hayllar J. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans // Gastroenterol.— 1993.— Vol. 104 (6).— P. 1832—1847.
8. Boelsterli U.A., Ramirez-Alcantara V. NSAID acyl glucuronides and enteropathy // Curr. Drug Metab.— 2011.— Vol. 12 (3).— P. 245—252.
9. Chan F.K.L., Lau J.Y.W. Peptic ulcer disease. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.— 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.— 2016.
10. Chen W.C., Lin K.H., Huang Y.T. et al. The risk of lower gastrointestinal bleeding in low-dose aspirin users // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2011.— Vol. 457 (2).— P. 1542—1550.
11. Dehmer S.P., Maciosek M.V., Flottesch T.J. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer A Decision Analysis: Technical Report [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US).— 2015 Report N: 15-05229-EF-1.— <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321651/>
12. Endo H. et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy // J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 44 (6).— P. 544.
13. Endo H. et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study // J. Gastroenterol.— 2011.— Vol. 46 (7).— P. 894—905.
14. Endo H. et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers // Digestion.— 2009.— Vol. 79 (1).— P. 44—51.
15. Endo H. et al. Is a fecal occult blood test a useful tool for judging whether to perform capsule endoscopy in low-dose aspirin users with negative colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy? // J. Gastroenterol.— 2017.— Vol. 52 (2).— P. 194—202.
16. Fujimori S. et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy // Gastrointestinal Endoscopy.— 2009.— Vol. 69 (7).— P. 1339—1346.
17. Iwamoto J. et al. Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding // World J. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 20 (36).— P. 13133—13138. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.13133.
18. Kent T.H., Cardelli R.M., Stamler F.W. Small intestinal ulcers and intestinal flora in rats given indomethacin // Am. J. Pathol.— 1969.— Vol. 54 (2).— P. 237.
19. Lambert M. AHA/ASA guidelines on prevention of recurrent stroke // Am. Fam. Physician.— 2011.— Vol. 83 (8).— P. 993—1001.
20. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // Am. J. Gastroenterol.— 2009.— Vol. 104 (3).— P. 728.
21. Leung J.W. et al. Expression of bacterial β -glucuronidase in human bile: an in vitro study // Gastrointestinal Endoscopy.— 2001.— Vol. 54 (3).— P. 346—350.
22. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline

- Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2016.— Vol. 68 (10).— P. 1082—1115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.513.
23. Maiden L. et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*—2007.— Vol. 5 (9).— P. 1040—1045.
 24. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. J. Heart Failure.*— 2012.— Vol. 14 (8).— P. 803—869.
 25. Mizukami K. et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide // *World J. Gastroenterology.*— 2011.— Vol. 17 (46).— P. 5117—5122. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5117.
 26. Montalto M. et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy—a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 32 (2).— P. 209—214. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x.
 27. Muraki M. et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth in severe small intestinal damage in chronic non-steroidal anti-inflammatory drug users // *Scand. J. Gastroenterol.*—2014.— Vol. 49 (3).— P. 267—273.
 28. Otani K. et al. Microbiota Plays a Key Role in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Intestinal Damage // *Digestion.*— 2017.— Vol. 95 (1).— P. 22—28.
 29. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation // *Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 112 (1).— P. 109—117.
 30. Schmassmann A. et al. Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastro-intestinal ulcer models in rats // *Br. J. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 123 (5).— P. 795—804.
 31. Shinomura Y. New Trends and Techniques in Gastroenterology // *Digestion.*— 2017.— Vol. 95 (1).— P. 5.
 32. Shiotani A., Kamada T., Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future // *J. Gastroenterol.*—2008.— Vol. 43 (8).— P. 581—588.
 33. Shiotani A. et al. Randomized, double-blind, pilot study of geranylgeranylacetone versus placebo in patients taking low-dose enteric-coated aspirin. Low-dose aspirin-induced small bowel damage // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 45 (3).— P. 292—298.
 34. Srinivasan A., De Cruz P. A practical approach to the clinical management of NSAID enteropathy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2017.— Vol. 52(9).— P. 941—947. doi: 10.1080/00365521.2017.1335769.
 35. Steinhubl S.R., Bhatt D.L., Brennan D.M. et al. Aspirin to Prevent Cardiovascular Disease: The Association of Aspirin Dose and Clopidogrel With Thrombosis and Bleeding // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 150 (6).— P. 379—386.
 36. Truong C. Low-dose acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular disease // *Can. Fam. Physician.*— 2015.— Vol. 61 (11).— P. 971—975.
 37. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy // *World J. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 19 (12).— P. 1861—1876. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
 38. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // *Br. J. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 165 (1).— P. 67—74.
 39. Watanabe T. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage // *PLoS One.*— 2015.— Vol. 10 (4).— P. e0122330.
 40. Watanabe T. et al. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury // *J. Clin. Biochem Nutr.*— 2011.— Vol. 48 (2).— P. 117—121.

Е.Ю. Губская, А.И. Таран, И.О. Лавренчук, Т.С. Альянова

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Ацетилсалициловая кислота в кардиологической практике: фокус на энтеротоксичность

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из наиболее часто назначаемых препаратов в мире. Постоянный прием АСК имеет существенные побочные эффекты также со стороны желудочно-кишечного тракта. В обзоре, посвященном энтеротоксическому влиянию АСК, изложены современные взгляды на применение дезагрегантной терапии, а также освещены современные представления о частоте, патогенезе и подходах к лечению АСК-ассоциированных энтеропатий.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, энтеропатия, энтеротоксичность, гастропатия.

O.Yu. Gubska, A.I. Taran, I.O. Lavrenchuk, T.S. Alyanova

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Acetylsalicylic acid in the cardiological practice: the focus on enterotoxicity

Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the most commonly prescribed drugs all over the world. The constant ASA administration results in the considerable side effects, especially associated with the gastrointestinal tract. The review evaluates the enterotoxic ASA effects as well as the current understanding of the frequency, pathogenesis and approaches to the treatment of ASA-associated enteropathy.

Key words: acetylsalicylic acid, clopidogrel, enteropathy, enterotoxicity, gastropathy.