**Ацети́лсалици́ловая кислота** (*англ.**Acetylsalicylic acid, лат. Acidum acetylsalicylicum*), Аспирин (*Aspirin*).

**Аннотация**

Ацетилсалициловая кислота, известная под своим первым торговым наименованием как «аспирин», - старейшее синтетическое лекарственное средство, оказывающее жаропонижающий, обезболивающий, противовоспалительный и антитромботический (препятствующий свёртыванию крови) эффекты (Харкевич. 2021). За раскрытие её механизма действия ([Vane. 1971](https://www.nature.com/articles/newbio231232a0)) была присуждена [Нобелевская премия в области физиологии и медицины](https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1982/vane/facts/). Ежегодно человечество потребляет не менее 40 000 тонн ацетилсалициловой кислоты ([Campbell. 2007](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/206954)).

**Наименование**

|  |  |
| --- | --- |
| Международное непатентованное наименование | [Ацетилсалициловая кислота](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A01AD05) |
| Химическое наименование  | [2-(Ацетилокси)бензойная кислота](https://pharmacopoeia.ru/fs-2-1-0006-15-atsetilsalitsilovaya-kislota/)[2-ацетоксибензойная кислота](https://digicollections.net/phint/2020/index.html#d/b.6.1.5)  |
| Брутто-формула   | [С9Н8O4](https://pharmacopoeia.ru/fs-2-1-0006-15-atsetilsalitsilovaya-kislota/) |
| Структурная формула |  |
| Молекулярная масса | [180,16](https://pharmacopoeia.ru/fs-2-1-0006-15-atsetilsalitsilovaya-kislota/) |
| Регистрационный номер | CAS 50-78-2 |

**Ацетилсалициловая кислота** – старейшее синтетическое лекарственное средство, обладающее жаропонижающим, обезболивающим, противовоспалительным и антиагрегантным (препятствующим свёртыванию крови) действием. Является салициловым эфиром уксусной кислоты.

**Физико-химические свойства**

Ацетилсалициловая кислота представляет собой кристаллический порошок белого цвета, почти не обладающий запахом. Кристаллизуется с образованием бесцветных игольчатых кристаллов или моноклинных многогранников, немного кислых на вкус. Молярная масса составляет 180,16 г/моль, температура плавления tпл = 136,5 °С, температура разложения tразл = 140 °С ([Рабинович, Хавин.1978](http://www.vixri.ru/d2/KRATKIJ%20XIMIChESKIJ%20SPRAVOChNIK.pdf)).

Ацетилсалициловая кислота мало растворима в воде при комнатной температуре, растворима в горячей воде и легко растворима в спирте, растворах едких и углекислых щелочей, хлороформе, ацетоне.

Водные растворы ацетилсалициловой кислоты при нагревании подвержены гидролизу. В результате гидролиза ацетилсалициловая кислота распадается на салициловую и уксусную кислоты.

При нагревании до 200 °С ацетилсалициловая кислота проявляет свойства активного флюса, который растворяет оксиды меди, железа и других металлов.

**Получение**

Ацетилсалициловую кислоту получают реакцией этерификации салициловой кислоты и уксусного ангидрида в присутствии серной кислоты. С целью дальнейшей очистки, полученный продукт перекристаллизовывают из смеси этанол – вода ([Роберт-Нику. 1954](https://chem21.info/page/133185003193026253100141177149060210219057164172/))

**Терапевтический класс/фармакологический/химический класс** [**АТХ**](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)

Анальгетики/другие анальгетики и антипиретики/салициловая кислота и её производные – [N02BA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02BA01).

Антитромботические средства/ингибиторы агрегации тромбоцитов – [B01AC06](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B01AC06).

Стоматологические средства/другие средства для местного лечения ротовой полости – [A01AD05](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A01AD05).

**Область применения**

Разрешенные показания к применению, противопоказания и режимы дозирования следует смотреть в утвержденных инструкциях по применению каждого зарегистрированного препарата на [сайте Государственного реестра лекарственных средств Минздрава РФ.](https://grls.rosminzdrav.ru)

Ацетилсалициловая кислота с успехом применяется **при болевом синдроме** (различного генеза):

* При *острой мигренозной головной боли у взрослых* совместно с метоклопрамидом или в монотерапии (с меньшим числом побочных эффектов, чем у суматриптана ([Kirthi. 2013](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub2));
* При *острой послеоперационной боли у взрослых* (однократное введение) (Derry. 2012); однократный прием внутрь 600/650 мг ацетилсалициловой кислоты уменьшает послеоперационную боль так же, как 1000 мг парацетамола или 200 мг целекоксиба ([Derry. 2013](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002067.pub2/related-content/fa));
* Для облегчения *боли в промежности после эпизиотомии* у не кормящих женщин после родов (однократное введение) ([Shepherd. 2020](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub3/full));
* При дисменорее ([Marjoribanks. 2015](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001751.pub3/full)) и др.

В качестве **антиагрегантного (антитромбоцитарного) средства**:

* При *сердечной недостаточности с нормальным ритмом*. В настоящее время лечение аспирином или клопидогрелом более безопасно, чем варфарином при сердечной недостаточности с нормальным ритмом, поскольку лечение варфарином ведет к более частым кровоточивым событиям. Мало вероятности, что дальнейшие исследования изменят эти выводы, пока новые, более эффективные и безопасные лекарства не станут доступными ([Shantsila. 2016](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003333.pub3/full)).
* При *повышенном артериальном давлении для профилактики сердечно-сосудистых катастроф*: Польза от антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой для вторичной профилактики у пациентов с повышенным артериальным давлением во много раз превышает вред, в то время как антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой для первичной профилактики у пациентов с повышенным артериальным давлением дает пользу, выражающуюся в уменьшении частоты развития инфаркта миокарда, которое, однако, нивелируется увеличением риска большого кровотечения ([Lip. 2011](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003186.pub3/full)).
* При *остром ишемическом инсульте:*
	+ Антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой 160–300 мг/сут внутрь, начатая в течение 48 ч после начала предполагаемого ишемического инсульта, уменьшает риск ранней повторной ишемической атаки без риска геморрагических осложнений, способствуя сохранению жизней, и улучшает долгосрочный прогноз. При начале лечения спустя 48 часов после развития симптомов, но в течение 14 дней, как позволяют предположить данные Кокрейновского обзора, ацетилсалициловая кислота также приносит пользу (т. е. на поздней стадии развития ишемического инсульта). Ацетилсалициловая кислота повышает шансы выжить и полностью восстановиться после инсульта, при этом риск серьезного кровотечения очень низок. В этом обзоре нет достоверных доказательств по эффективности других пероральных антитромбоцитарных средств ([Sandercock. 2014](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000029.pub3/full)).
	+ Другой Кокрейновский систематический обзор на основе 15 клинических испытаний с участием 17 091 человек (из Азии, Европы и Северной Америки), в которых наиболее исследованы комбинации антиагрегантов с ацетилсалициловой кислотой (дипиридамола и клопидогрела), показал, что приём нескольких антиагрегантов снижал риск повторного инсульта, но увеличивал риск кровотечений по сравнению с приёмом меньшего числа антиагрегантов ([Naqvi. 2020](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009716.pub2/full)).
* Для *профилактики мозгового инсульта и инфаркта миокарда у лиц с высоким риском:*
	+ В Кокрейновском систематическом обзоре 10 исследований с участием в общей сложности 27 000 человек показана равная эффективность с ацетилсалициловой кислотой клопидогрела или тиклопидина для профилактики инсультов и инфарктов. В сравнении с ацетилсалициловой кислотой тиенопиридины – клопидогрел и тиклопидин – вызывали у меньшего числа людей желудочно-кишечные расстройства и кровотечения из кишечника, но у большего – диарею и кожные сыпи. Тиклопидин вызывал больше нежелательных явлений, чем клопидогрел, в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. Поскольку тиклопидин вызывает миелосупрессию, клопидогрел представляется предпочтительным ввиду несколько лучшей переносимости, чем ацетилсалициловая кислота. Учитывая, что он заметно дороже ацетилсалициловой кислоты, авторы видят смысл использовать его вместо ацетилсалициловой кислоты только у пациентов, которые не могут принимать аспирин ([Sudlow. 2009](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001246.pub2/full?highlightAbstract=other%7Cpreventing%7Cin%7Cstrok%7Cpatients%7Cfor%7Cthienopyridine%7Cstroke%7Cvascular%7Cversus%7Cderiv%7Cderivativ%7Cprevent%7Cderivatives%7Chigh%7Cfour%7Cpatient%7Caspirin%7Cserious%7Crisk%7Cevent%7Cevents%7Cthienopyridin)).
	+ Данные другого Кокрейновского обзора демонстрируют, что совместное применение клопидогрела в сочетании с аспирином у людей с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и людей с установленным сердечно-сосудистым заболеванием без коронарного стента связано со снижением риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта, но также с повышенным риском развития больших и малых кровотечений по сравнению с одним аспирином ([Squizzato. 2017](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005158.pub4/full)).
* Для *профилактики преэклампсии и её осложнений*:
	+ Доказательства высокого качества из Кокрейновского систематического обзора продемонстрировали, что использование ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (до 75 мг в день) снизило риск преэклампсии на 18%, или менее чем на одну шестую (36 716 женщин, 60 клинических испытаний). Это означало, что 61 женщину необходимо было лечить антиагрегантом, чтобы одна женщина получила пользу и избежала преэклампсию. Риск преждевременных родов был снижен на 9% (35 212 женщин, 47 испытаний), а число случаев смерти младенцев до или во время родов сократилось на 15% (35 391 женщина, 52 испытания). Антитромбоцитарные средства снизили риск рождения младенцев с низкой массой для своего гестационного возраста (35 761 матери, 50 испытаний) и беременностей с серьезными неблагоприятными исходами (17 382 матери; 13 испытаний). Доказательства среднего качества показали, что только немного больше женщин потеряли более 500 мл крови сразу после родов (послеродовое кровотечение) (23 769 матерей, 19 испытаний), что свидетельствует о том, что ацетилсалициловая кислота безопасна в дозах до 75 мг ([Duley. 2019](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub3/full)).

Ацетилсалициловая кислота, применяемая в течение 1–3 лет, значительно уменьшает развитие повторных спорадических аденоматозных полипов. В краткосрочных исследованиях показано, что ацетилсалициловая кислота поддерживает регресс, но не устраняет и не предотвращает развитие спорадических колоректальных аденом при семейном аденоматозном полипозе ([Asano. 2004](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004079.pub2/full?highlightAbstract=adenomas%7Ccolourect%7Cinflammatory%7Cfor%7Cnon%7Canti%7Cdrug%7Cprevent%7Cadenoma%7Cnsaid%7Ccolorectal%7Cfour%7Csteroidal%7Ccarcinomas%7Ccolorect%7Caspirin%7Cadenom%7Csteroid%7Cpreventing%7Cdrugs%7Ccarcinom%7Ccarcinoma%7Cinflammatori%7Ccarcinomata%7Ccolourectal)), однако нет свидетельств об эффективности ацетилсалициловой кислоты у пациентов с сосудистой деменцией ([Rands. 2000](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001296/full?highlightAbstract=dementi%7Cfour%7Cfor%7Caspirin%7Cdementia%7Cvascular)).

Ацетилсалициловая кислота не рекомендована к применению при гиперчувствительности к ней и к другим НПВС, эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ (в фазе обострения), желудочно-кишечных кровотечениях, геморрагическом васкулите, аспириновой бронхиальной астме с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты, одновременном приеме метотрексата в дозе 15 мг/нед и более, кормлении грудью, в детском возрасте (до 15 лет — при применении в качестве жаропонижающего средства).

**Основные фармакологические характеристики (Суть термина/понятия) (**Зиганшина, Лепахин, Петров, Хабриев. 2011; Харкевич. 2021; Машковский. 2019; [Муратов В. К. Ацетилсалициловая кислота](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%90%D0%A6%D0%95%D0%A2%D0%98%D0%9B%D0%A1%D0%90%D0%9B%D0%98%D0%A6%D0%98%D0%9B%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%AF_%D0%9A%D0%98%D0%A1%D0%9B%D0%9E%D0%A2%D0%90))

**Механизм действия**

Ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2, уменьшение синтеза предшественников простагландинов и тромбоксана А2 из арахидоновой кислоты (Vane. 1971), в том числе в тромбоцитах. В малых дозах — единственный селективный необратимый ингибитор ЦОГ-1 в тромбоцитах.

**Фармакологические эффекты**

* Анальгетический, жаропонижающий;
* Противовоспалительный (развивается ко 2–3-й неделе постоянного применения);
* Антиагрегантный (антитромбоцитарный).

**Фармакокинетические особенности**

Абсорбция полная, быстрая. Связь с белками плазмы высокая. Период полувыведения (Т1/2) — 15–20 мин, быстро гидролизуется до салицилатов (в ЖКТ, печени и крови). Биотрансформация салицилатов происходит в печени. Выводится почками, в виде свободной салициловой кислоты и конъюгированных метаболитов. Средства, подщелачивающие мочу (ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия бикарбонат, антациды, особенно кальций- и/или магнийсодержащие) и молочно-растительная диета ускоряют выведение и снижают эффективность ацетилсалициловой кислоты.

**Неблагоприятные эффекты и явления при применении**

Эффекты передозировки. При приеме доз выше 4 г в сутки могут появиться симптомы, включающие головную боль, боли в животе, быстрое или глубокое дыхание, головокружение, нарушения зрения, сонливость, тошноту, рвоту и диарею. При тяжелой передозировке одышка переходит в мучительное дыхание, появляются лихорадка, повышенная возбудимость вплоть до развития спутанности сознания с галлюцинациями и судорогами, в крови определяют респираторный алкалоз, метаболический ацидоз, повышение или понижение уровня сахара крови с гипонатриемией, гипокалиемией, в моче – кровь, кетоновые тела.

У ма­лень­ких де­тей (противопоказано), при ле­че­нии грип­па, других респираторных ин­фек­ций, вет­рян­ки и др. мо­жет вы­звать тяжелую энцефалопатию (см. Рейе синдром).

Типичные побочные эффектывключают раздражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), язвы в ЖКТ (с кровотечением), гипервентиляцию, анемию, снижение функции почек и печени, глухоту, сонливость. У предрасположенных лиц может быть анафилактоидная реакция, бронхоспазм, аллергический дерматит, ангионевротический отек, крапивница.

К лекарственным взаимодействиям, требующим особого внимания*,* относятся совместное применение с антитромботическими средствами (производные кумарина и индандиона, гепарин, тромболитические средства: альтеплаза, стрептокиназа, проурокиназа и др.), с ингибиторами агрегации тромбоцитов, цефалоспориновыми антибиотиками – цефоперазоном, цефамандолом, цефотетаном, а также с другими НПВС и с алкоголь-содержащими напитками в связи с увеличением риска кровотечений.

**Краткая историческая справка**

История ацетилсалициловой кислоты уходит в глубь веков и тысячелетий в тесной связи со всей культурой человеческой цивилизации. Начиная с древнеегипетских папирусов XVI в. до н.э. и последующих древнейших медицинских текстов, трудов Гиппократа, а затем и Галена в качестве важнейшего средства лекарственной терапии упоминается растение *salix* (лат. ива) и использование отвара из коры ивового дерева для получения болеутоляющего и жаропонижающего эффектов (Jack 1997). В 1757 г. священник Э. Стоун, выступая перед Лондонским Королевским обществом, на основе результатов своих клинических наблюдений обосновал использование настоя из ивовой коры при заболеваниях, сопровождающихся лихорадочным состоянием (Stone 1763), а в 1763 г. описал активное вещество этого настоя — салициловую кислоту (Wick. 2012). В 1828 г. Й. Бюхнервыделил из коры ивы активную, горькую на вкус субстанцию, названную им салицином. В 1829 г. А. Леру впервые выделил салицин в кристаллической форме (Leroux. 1830). В 1859 г. А. В. Г. Кольбе раскрыл химическую структуру салициловой кислоты, что позволило открыть первую фабрику по ее производству в Дрездене в 1874 году. Немецкий химик Ф. Хоффман, работавший на предприятии «Bayer» («Байер»), в 1897 г. разработал новый метод получения ацетилированной формы салициловой кислоты — ацетилсалициловой кислоты, которая обладала теми же терапевтическими свойствами. 6 марта 1899 г., когда новое лекарственное средство было запатентовано, стало днем рождения препарата Аспирин,который начал выпускаться фармацевтической компанией «Байер» в качестве болеутоляющего, жаропонижающего и противовоспалительного средства (Танашян. 2018). В 1982 г. английскому фармакологу Дж. Вейну за исследования механизма действия ацетилсалициловой кислоты (Vane. 1971) была присуждена [Нобелевская премия в области физиологии и медицины](https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1982/vane/facts/), а королева Великобритании Елизавета II посвятила его в [рыцари в 1984 году](https://www.britannica.com/biography/John-Vane).

**Количественные показатели, характеризующие лекарственное средство**

[**Перечень ЖНВЛП России 2021 года**](http://kcbux.ru/Statyy/ZA_zizny/za-015_lekarstva-2021.html#b)**:** включён в качестве анальгетика-антипиретика.

[**Модельный перечень Основных лекарств ВОЗ 2021 года**](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02)**:** включен в качестве не-опиоидного нестероидного противовоспалительного средства (в том числе для лечения ювенильного артрита); средства для купирования острого приступа мигрени; антитромботического ([антитромбоцитарного](%22%20%5Ct%20%22)) средства.

[**Кокрейновская Библиотека**](https://www.cochranelibrary.com)**:** При поиске по термину "Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid)" найдено10 Кокрейновских систематических обзоров с 2000 года; в базе клинических испытаний (КИ) CENTRAL - 5382 КИ с 1953 года. При поиске по термину "АспиринR (AspirinR)" найдено 116 Кокрейновских систематических обзоров с 1998 года; в базе клинических испытаний (КИ) CENTRAL - 14348 КИ с 1953 г.. .

[**Российская государственная фармакопея**](https://pharmacopoeia.ru/)**:** фармакопейная статья [ФС.2.1.0006.15](https://pharmacopoeia.ru/fs-2-1-0006-15-atsetilsalitsilovaya-kislota).

[**Международная фармакопея (ВОЗ) 10 (2020)**](https://digicollections.net/phint/2020/index.html#p/home)включает [фармакопейную статью Acetylsalicylic acid (Acidum acetylsalicylicum).](https://digicollections.net/phint/pdf/b/6.1.5.Acetylsalicylic-acid-%28Acidum-acetylsalicylicum%29.pdf)

Торговые наименования: Аспирин. Зарегистрированные на территории РФ продукты, содержащие ацетилсалициловую кислоту, следует смотреть на [сайте Государственного реестра лекарственных средств Минздрава РФ.](https://grls.rosminzdrav.ru)

Ежегодно человечество потребляет не менее 40 000 тонн ацетилсалициловой кислоты, главным образом для профилактики сердечно–сосудистых событий (Campbell. 2007).

Автор: Зиганшина Л.Е.

**Библиография:**

**Литература:**

[Муратов В. К. Ацетилсалициловая кислота](https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/%D0%90%D0%A6%D0%95%D0%A2%D0%98%D0%9B%D0%A1%D0%90%D0%9B%D0%98%D0%A6%D0%98%D0%9B%D0%9E%D0%92%D0%90%D0%AF_%D0%9A%D0%98%D0%A1%D0%9B%D0%9E%D0%A2%D0%90) // Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б. В. Петровский. – 3-е изд. – Москва : Советская энциклопедия, 1975. – Т. 2.

Большой справочник лекарственных средств / под ред. Л. Е. Зиганшиной [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011.

Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2019.

Харкевич Д. А. Фармакология : учебник для студентов медицинских вузов. – 13-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021.

**Интернет-ресурсы:**

[Stone E. An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues. In a letter to the Right Honourable George Earl of Macclesfield, President of R. S. from the Rev. Mr. Edward Stone, of Chipping-Norton in Oxfordshire // Royal Society. – 1763. – Vol. 53. – P. 195–200.](https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0033)

[Роберт-Нику М.Ц. Химия и технология химико-фармацевтических препаратов. - Москва : Медгиз, 1954. - С. 270.](https://chem21.info/page/133185003193026253100141177149060210219057164172/) (дата обращения 19 января 2022).

[Vane J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs // Nat New Biol. – 1971. – Vol. 231. – P. 232–235.](https://doi.org/10.1038/newbio231232a0)

[Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. - 2-е изд., перераб. и доп. - Ленинград : Химия, 1978. - С. 128](http://www.vixri.ru/d2/KRATKIJ%20XIMIChESKIJ%20SPRAVOChNIK.pdf). (дата обращения: 19 января 2022).

[Jack D. B. One hundred years of aspirin // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 437–439.](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2897%2907087-6/fulltext)

[Rands  G. Aspirin for vascular dementia / G. Rands, M. Orrell // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2000. – Iss. 4, art. № CD001296. DOI: 10.1002/14651858. CD001296.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001296/full?highlightAbstract=dementi%7Cfour%7Cfor%7Caspirin%7Cdementia%7Cvascular) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Asano T. K. Non steroidal anti‐inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas / T. K. Asano, R. S. McLeod // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2004. – Iss. 1, art. № CD004079. DOI: 10.1002/14651858. CD004079. pub2.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004079.pub2/full?highlightAbstract=adenomas%7Ccolourect%7Cinflammatory%7Cfor%7Cnon%7Canti%7Cdrug%7Cprevent%7Cadenoma%7Cnsaid%7Ccolorectal%7Cfour%7Csteroidal%7Ccarcinomas%7Ccolorect%7Caspirin%7Cadenom%7Csteroid%7Cpreventing%7Cdrugs%7Ccarcinom%7Ccarcinoma%7Cinflammatori%7Ccarcinomata%7Ccolourectal) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients / C. L. M. Sudlow, G. Mason, J. B. Maurice [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Iss. 4, art. № CD001246. DOI: 10.1002/14651858. CD001246. pub2.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001246.pub2/full?highlightAbstract=other%7Cpreventing%7Cin%7Cstrok%7Cpatients%7Cfor%7Cthienopyridine%7Cstroke%7Cvascular%7Cversus%7Cderiv%7Cderivativ%7Cprevent%7Cderivatives%7Chigh%7Cfour%7Cpatient%7Caspirin%7Cserious%7Crisk%7Cevent%7Cevents%7Cthienopyridin) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Lip G. Y .H. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension / G. Y. H. Lip, D. C. Felmeden, G. Dwivedi // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – Iss. 12, art. № CD003186. DOI: 10.1002/14651858. CD003186. pub3.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003186.pub3/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Wick J.Y. Aspirin: a history, a love story // The Consultant Pharmacist. – 2012. –  Vol. 27 (5). – P. 322-329. doi: 10.4140/TCP.n.2012.322. PMID: 22591976.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591976/) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Derry  S. Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012. – Iss. 4, art. № CD002067. DOI: 10.1002/14651858. CD002067. pub2.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002067.pub2/related-content/fa) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Kirthi  V. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults / V. Kirthi, S. Derry, R. A. Moore // Cochrane Database of Systematic Reviews.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub2) [–](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003186.pub3/full) [2013.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub2) [–](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003186.pub3/full) [Iss. 4.](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008041.pub2) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Derry  S. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults / S. Derry, R. A. Moore // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – Iss. 10, art. № CD004233. DOI: 10.1002/14651858. CD004233. pub4.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004233.pub4/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke / P. A. G. Sandercock, C. Counsell, M. C. Tseng, E. Cecconi // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – Iss. 3, art. № CD000029. DOI: 10.1002/14651858. CD000029. pub3.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000029.pub3/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Nonsteroidal anti‐inflammatory drugs for dysmenorrhoea / J. Marjoribanks, R. O. Ayeleke, C. Farquhar, M. Proctor // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Iss. 7, art. № CD001751. DOI: 10.1002/14651858. CD001751. pub3.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001751.pub3/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Shantsila  E. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Iss. 9, art. № CD003333. DOI: 10.1002/14651858. CD003333. pub3.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003333.pub3/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular events / A. Squizzato, M. Bellesini, A. Takeda [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Iss. 12, art. № CD005158. DOI: 10.1002/14651858. CD005158. pub4.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005158.pub4/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Танашян М. М. Аспирин: легенда продолжается / М. М. Танашян, А. А. Раскуражев, П. И. Кузнецова // Профилактическая медицина. – 2018. – № 21 (5). – С. 124–129.](https://doi.org/10.17116/profmed201821051124)

[Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review / Campbell C. L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. R. // JAMA. – 2007. – Vol. 297 (18), № DOI: 10.1001/jama.297.18.2018. PMID: 17488967.](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/206954)

[Antiplatelet agents for preventing pre‐eclampsia and its complications / L. Duley, S. Meher, K. EHunter [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – Iss. 10, art. № CD004659. DOI: 10.1002/14651858. CD004659. pub3.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub3/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Shepherd  E. Aspirin (single dose) for perineal pain in the early postpartum period / E. Shepherd, R. M. Grivell // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Iss. 7, art. № CD012129. DOI: 10.1002/14651858. CD012129. pub3.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012129.pub3/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[Naqvi  I. A. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack / I. A. Naqvi, A. K. Kamal, H. Rehman // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Iss. 8, art. № CD009716. DOI: 10.1002/14651858.CD009716. pub2.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009716.pub2/full) (дата обращения: 18 октября 2021).

[ATC/DDD Index 2021 // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата обращения: 15 октября 2021).