

Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия?

Л. О. Минушкина, Н. М. Савина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Учебно-научный медицинский центр»
Управления делами Президента Российской Федерации,
Москва, Россия

Контактная информация:

Минушкина Лариса Олеговна,
кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ул. Алябьева, д. 7/33, Москва, Россия, 121309.
Тел.: +7(499)146-41-51.
Факс: +7(499)144-16-34.
E-mail: minushkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию
02.03.15. и принята к печати 28.03.15.

Резюме

В настоящем обзоре представлены данные о проблемах назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в широкой клинической практике. Наиболее спорным является вопрос о назначении антитромбоцитарных препаратов с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Имеющиеся клинические рекомендации в отношении необходимости назначения препаратов АСК противоречивы. Показано, что это наиболее часто назначаемый в рутинной практике антитромбоцитарный препарат. Частота применения его растет. Приведены данные клинических исследований и основных метаанализов об эффективности и безопасности назначения АСК у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), при нарушении функции почек, а также различия эффективности в зависимости от пола и возраста больных. Рассмотрены дополнительные критерии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а также основные клинические рекомендации, касающиеся возможностей назначения АСК у больных АГ и СД. Широкое применение АСК особенно актуализирует задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей их профилактики. Приведены данные об основных группах риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Описаны основные профилактические подходы, касающиеся назначения различных лекарственных форм АСК, дополнительной терапии блокаторами секреции, проведения эрадикационной терапии.

Ключевые слова: первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, желудочно-кишечные кровотечения.

Для цитирования: Минушкина Л. О., Савина Н. М. Лечение больного артериальной гипертензией высокого риска: нужна ли антиагрегантная терапия? Артериальная гипертензия. 2015;21(2):190–196.

Treatment of patient with high-risk hypertension: do we need antiplatelet therapy?

L. O. Minushkina, N. M. Savina

Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative office of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author:

Larisa O. Minushkina,
Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative Office of the President of Russian Federation, 7/33 Alyabieva str., Moscow, 121309 Russia.
Phone: +7(499)146-41-51.
Fax: +7(499)144-16-34.
E-mail: minushkina@mail.ru

*Received 02 March 2015;
accepted 28 March 2015.*

Abstract

This review summarizes the main problems of acetylsalicylic acid (ASA) use in clinical practice. The prescription of antiplatelet therapy for primary cardiovascular prevention is the most controversial. The available clinical guidelines are contradictory. Antiplatelet drugs are the most commonly prescribed medication in routine practice, and the rates are growing. The article reviews the data of clinical trials and basic meta-analysis on the effectiveness and safety of ASA in patients with hypertension (HTN), diabetes mellitus (DM), renal dysfunction, as well as age- and gender-associated differences. Additional criteria are considered in high-risk patients. A special attention is paid to the main clinical recommendations regarding the use of ASA in patients with HTN and DM. Common use of ASA increases the risk of complications and requires the search for possible preventive approaches. Thus, the main risk groups for gastrointestinal bleeding are listed. Moreover, the main preventive approaches regarding the various forms of ASA, the use of adjunctive therapy by secretion blockers and eradication therapy are discussed.

Key words: primary prevention, acetylsalicylic acid, gastrointestinal hemorrhage.

For citation: Minushkina LO, Savina NM. Treatment of patient with high-risk hypertension: do we need antiplatelet therapy? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):190–196.

Введение

Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (в монотерапии или в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами) на сегодняшний день является основой вторичной профилактики при ишемической болезни сердца. Длительная терапия низкими дозами АСК рекомендована пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца, пациентам, перенесшим острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3]. Необходимость применения АСК с целью первичной

профилактики сердечно-сосудистых осложнений вызывает много вопросов. Имеющиеся в настоящее время рекомендации противоречивы. Так, например, в рекомендациях Американского колледжа кардиологов по первичной профилактике проблема антитромбоцитарной терапии не рассматривается [4]. Однако в Рекомендациях по первичной и вторичной профилактике 2012 года Американского торакального общества содержится положение о необходимости назначения АСК в дозе 75–100 мг лицам старше 50 лет [5]. Европейское общество кардиологов не рекомендует рутинное применение

АСК для первичной профилактики [6], но выделяет определенные группы больных среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), для которых назначение АСК может быть полезным [7, 8]. Британские рекомендации по ведению больных АГ оговаривают обоснованность назначения низких доз АСК (75 мг) только больным старше 50 лет с риском развития сердечно-сосудистых событий свыше 20 % за 10 лет [9].

Доказательная база назначения АСК

Имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации основываются чаще всего на результатах метаанализов завершенных на сегодняшний день исследований.

Применению АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий было посвящено более 10 больших исследований. Эти исследования существенно различались по протоколу, использованным дозам АСК, первичным конечным точкам. Лишь в двух исследованиях (PHS и BDT) использовались достаточно высокие дозы АСК (325 и 500 мг). В остальных случаях применялись низкие дозы — 75–100 мг/сут. Срок наблюдения, как правило, был достаточно длительным — более 3 лет в большинстве исследований. Результаты лечения в разных исследованиях существенно отличаются. Известно и несколько больших метаанализов исследований эффективности АСК в первичной профилактике. Так, метаанализ S. R. Seshasai и соавторов (2012) выявил существенное снижение риска основных сердечно-сосудистых событий на 15 % и риска смертности на 14 % [10]. В систематическом метаанализе, опубликованном в 2013 году, на материале 2572 исследований и 22 обзоров показано снижение общей смертности на 6 %, основных сердечно-сосудистых событий — на 10 %, ишемической болезни сердца — на 15 %. При этом отмечался значимый рост риска развития осложнений, прежде всего геморрагических — желудочно-кишечных кровотечений до 37 %, больших кровотечений на 52 %, геморрагических инсультов на 32–38 %. Не было показано существенного снижения риска сосудистых осложнений у больных СД. У пациентов старше 80 лет, напротив, эффективность АСК в первичной профилактике оказалась достаточно высокой. Отмечено снижение риска осложнений до 15 % [11]. С другой стороны, у пожилых пациентов в проспективном открытом исследовании JPPP (The Japanese Primary Prevention Project), проводившемся в японской популяции, не показано снижения риска смертности. Всего в этом исследовании участвовали 14 464 больных от 60 до 85 лет, получавших 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке

или не получавших АСК. Больные наблюдались 6,5 лет. Сердечно-сосудистая смертность в разных группах существенно не отличалась. В группе АСК зарегистрировано существенно меньшее число нефатальных инфарктов миокарда и транзиторных ишемических атак. В группе лиц, не получавших АСК, было меньше внутричерепных геморрагий [12].

Согласно основным трем метаанализам, риск желудочно-кишечных кровотечений оказывается достаточно высоким, чтобы нивелировать эффективность АСК по профилактике основных сердечно-сосудистых событий [10, 13, 14]. Применение АСК имеет различную эффективность у мужчин и женщин. У мужчин отмечается преимущественно снижение коронарных событий, а у женщин — церебральных. Механизм этих различий неизвестен [14].

Показания к назначению АСК при АГ

Наличие двух противоречивых тенденций — снижение риска сосудистых событий и рост риска кровотечений — заставляет уточнять показания к назначению АСК, сужать их так, чтобы выявить те группы пациентов, где терапия АСК наиболее оправдана и польза от назначения препарата превышает риски осложнений. Наиболее конкретные рекомендации сформулированы Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по гипертензии. Они предусматривают назначение АСК больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за артериальным давлением [7]. Выделение именно этих групп больных базируется на результатах субанализа исследования HOT. В этом исследовании участвовало 18 750 больных АГ. Одной из задач исследования была оценка эффективности терапии АСК в дозе 75 мг/сут для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Было показано снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 15 % и инфаркта миокарда на 36 %. Однако риск кровотечений увеличивался в 1,65 раза. По данным субанализа наибольшая эффективность выявлена при применении АСК у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, артериальным давлением выше 180/107 мм рт. ст. и у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом в указанных группах не наблюдается значимого увеличения риска кровотечений [15].

Среди всех больных, включенных в исследование HOT, у 3619 больных скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была ниже 60 мл/мин/1,73 м².

Отдельно были проанализированы параметры эффективности и безопасности назначения АСК в группах со СКФ больше 60; 45–59 и ниже 45 мл/мин/1,73 м². Риск основных значимых сердечно-сосудистых событий уменьшался в этих группах соответственно на 9 % (95-процентный доверительный интервал, ДИ — 9–24 %), 15 % (95-процентный ДИ — 17–39 %) и 66 % (95-процентный ДИ — 33–83 %). Различия в снижении риска оказались статистически значимыми. Общая смертность снизилась соответственно на 0, 11 и 49 % (различия значимы). Риск кровотечений значимо возрастал при снижении СКФ и составил 1,52, 1,70 и 2,8. Однако у больных с СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² при лечении в течение 3,5 года прием 75 мг АСК позволял предотвратить 76 сердечно-сосудистых событий, хотя и увеличивал риск кровотечений на 27 случаев. Таким образом, при снижении СКФ эффективность АСК существенно превышала геморрагические риски [16].

Следовательно, АСК может принести дополнительный эффект только у больных с достаточно высоким сердечно-сосудистым риском. При этом имеющиеся шкалы оценки риска учитывают, как правило, ограниченный набор факторов риска и не содержат признаков поражения органов-мишеней при АГ. У больных с хронической болезнью почек, гипертрофией миокарда левого желудочка, сосудистыми поражениями риск может отличаться от табличного. Иллюстрацией дополнительной эффективности АСК у больных с ГЛЖ может быть, например, субанализ данных исследования LIFE: 22 % больных в группе лозартана и 21 % в группе атенолола получали АСК при включении в исследование. В группе атенолола различий в эффективности терапии с добавлением АСК и без АСК не получено. В группе лозартана среди больных, не получавших АСК, риск первичной комбинированной конечной точки снижался на 13 %, а при сочетании с АСК — на 32 %, и различия в зависимости от приема АСК достигли статистической значимости. Также существенно меньшим в группе, получавшей АСК и лозартан, оказался риск инфаркта миокарда [17].

В качестве дополнительного критерия, позволяющего выделить группу больных с показаниями к назначению АСК с целью первичной профилактики, может быть использован, например, индекс коронарного кальция. Такие результаты были получены при анализе данных исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Проанализированы данные 4229 больных без СД, не получавших при включении в исследование АСК. Оказалось, что при индексе коронарного кальция выше 100 польза

от назначения АСК существенно превышает риск кровотечений, причем и у больных с высоким риском по Фрамингемской шкале, и у больных с риском менее 10 %. У больных с индексом коронарного кальция менее 100 геморрагический риск от назначения АСК оказался выше, чем потенциальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [18].

Назначение АСК у больных СД

У больных СД назначение АСК с целью первичной профилактики также остается спорным. Так, в исследовании JPAD, проведенном в Японии, 2539 больных СД без сердечно-сосудистых осложнений были рандомизированы в группы приема АСК в дозе 81–100 мг в сутки или плацебо. Анализ четырехлетнего наблюдения проводился в 2 группах в зависимости от риска. Учитывались такие дополнительные факторы риска, как курение, дислипидемия, АГ, отягощенный семейный анамнез. Ни в группе высокого, ни в группе низкого риска развития осложнений прием АСК не привел к значимому снижению частоты сердечно-сосудистых событий. Частота кровотечений на фоне приема низких доз АСК также существенно не возрастала [19]. При дополнительном анализе результатов исследования оказалось, что среди больных с повышением С-реактивного белка выше 0,1 мг/дл риск cerebrovasкулярных событий был существенно выше, чем у больных с низким уровнем С-реактивного белка. Однако именно в этой группе назначение АСК приводило к существенному снижению риска инсультов [20]. По данным метаанализа 3 основных исследований (JPAD, POPADAD и ETDRS), где АСК использовалась в качестве средства первичной профилактики у больных СД, отмечено снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 9 %. Именно поэтому применение низких доз АСК у больных СД должно базироваться на индивидуальной оценке риска. Соотношение «риск-польза» склоняется в сторону преимущества лишь у больных с высоким дополнительным риском. Так, например, Американская диабетологическая ассоциация предлагает назначать АСК больным СД с риском сердечно-сосудистых осложнений выше 10 % за 10 лет. К этой группе относятся пациенты с СД 1 и 2 типов — мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет, имеющие хотя бы 1 дополнительный фактор риска (АГ, дислипидемия, отягощенный семейный анамнез, курение, альбуминурия) [21].

АСК в реальной клинической практике

Хотя применение АСК в первичной профилактике показано только больным высокого риска, АСК

остается наиболее часто назначаемым в рутинной практике антитромбоцитарным препаратом. При опросе пациентов 2 семейных клиник Канады оказалось, что лица старше 50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов получают АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и 46% — с целью вторичной профилактики. Частота назначения АСК повышается с возрастом. В возрастной группе 50–59 лет АСК получают 24% пациентов, в возрасте 70–79 лет — 48%. С возрастом увеличивается пропорция больных, получающих АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [22]. При анализе 131050 электронных карт больных, наблюдавшихся врачами общей практики в США в период с 2008 по 2011 годы, оказалось, что доля больных, получающих АСК в рамках первичной профилактики осложнений, растет, несмотря на то, что польза от назначения АСК всем пациентам с АГ, СД, дислипидемией не является доказанной [23]. В рамках национального американского регистра NHANES была изучена необходимость в назначении АСК с целью первичной профилактики у лиц в возрасте 45–79 лет. Показания к назначению АСК определялись на основании рекомендаций, действовавших в 2011–2012 году. Оказалось, что, согласно рекомендациям, АСК должна была быть назначена 34% мужчин и 42% женщин. Потребность в АСК оказалась выше среди больных СД (63%) и лиц в возрасте от 65 до 79 лет (52%) [24].

При опросе 3435 лиц, наблюдавшихся семейными врачами США в 2011–2012 годах, оказалось, что даже при отсутствии у больного диагностированной ишемической болезни сердца врачи часто рекомендуют прием АСК. Среди лиц с высоким риском (10% и более по Фрамингемской шкале) прием АСК был рекомендован 40,9% больных, 79% соблюдали рекомендации врача. Среди лиц низкого риска врачи рекомендовали АСК 26% больных, 76% которых соблюдали назначения [25].

Безопасность назначения АСК

Широкое применение АСК делает особенно актуальной задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений.

В большинстве имеющихся руководств рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг. Прием любых доз АСК сопровождается увеличением риска поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем с увеличением дозы препарата риск появления поражений ЖКТ возрастает. При анализе частоты кровотечений у больных, получавших 75, 150 и 300 мг АСК, было показано, что

риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Кровотечения чаще развивались в начале приема АСК. Существенное увеличение риска отмечалось при одновременном приеме АСК с другими нестероидными противовоспалительными средствами [26]. К основным факторам риска развития поражений ЖКТ при терапии АСК относятся: наличие пептических язв и кровотечений в анамнезе, возраст больных старше 65 лет, одновременное употребление алкоголя и табака, сопутствующее применение кортикостероидов, антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, а также наличие инфицированности *Helicobacter Pylori* (Нр-инфекция) [27]. Для больных высокого риска могут быть рассмотрены дополнительные меры по обеспечению безопасности терапии АСК.

В качестве одной из возможных мер часто рассматривается замена АСК на клопидогрел. Однако это не делает лечение более безопасным с точки зрения риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Эффективное повышение безопасности терапии АСК в большей степени может быть достигнуто назначением блокаторов протонной помпы. Известно 2 рандомизированных исследования, в которых больные, перенесшие кровотечения на фоне терапии АСК, рандомизировались в группу терапии АСК в сочетании с ингибиторами протонной помпы или в группу лечения клопидогрелом. В одном из исследований проводилась диагностика Нр-инфекции и эрадикация перед возобновлением антитромбоцитарной терапии. Оказалось, что риск повторных эпизодов желудочно-кишечных кровотечений существенно ниже у больных, получавших АСК и эзомепразол, а все эпизоды «больших» кровотечений были зарегистрированы в группе, получавшей клопидогрел [28, 29]. По данным некоторых исследований с проведением эндоскопического контроля, среди больных с симптомами диспепсии на фоне применения клопидогрела тяжесть поражений ЖКТ и выраженность геморрагических проявлений выше, чем у больных, принимающих АСК [30].

Другим подходом к профилактике поражений ЖКТ при лечении АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК. К ним относят кишечнорастворимые и буферные формы, в которых АСК сочетается с невсасывающимися антацидами. Безопасность этих форм АСК была проанализирована в большом систематическом анализе базы данных электронных карт больных, выполненном в Японии М. Takada. Всего при анализе данных за 2005–2011 годы было выявлено более

120 тысяч больных, получавших кишечнорастворимые формы, и почти 20 тысяч больных, получавших буферные формы АСК. У больных, принимавших кишечнорастворимые препараты, существенно выше была потребность в сопутствующем назначении ингибиторов протонной помпы. Существенно повышался риск развития эрозивных, язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений [31].

Для больных с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений особенно важен выбор наиболее безопасной формы АСК. Особенный интерес представляет собой фармакологическая форма, сочетающая малую дозу АСК (75 мг) и невсасывающийся антацид — гидроокись магния (препарат Кардиомагнил, Takeda, Япония). Показано, что такая форма АСК не уступает по влиянию на агрегацию тромбоцитов АСК в незащищенных или кишечнорастворимых формах [32]. Частота осложнений верхних отделов ЖКТ при этом на фоне использования Кардиомагнила меньше, чем при использовании кишечнорастворимой формы АСК [33].

Заключение

Таким образом, в настоящее время показания к назначению АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений базируется на оценке соотношения «риск-польза». При этом для групп больных с наиболее высоким риском осложнений необходимо выбирать наиболее безопасные формы препарата, обеспечивающие минимизацию риска осложнений терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке компании Takeda (Япония).

Список литературы / References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 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;34(38):2949–3003.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Badano LP, Blömsström-Lundqvist C, Borger MA et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569–2619.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012;13(3):171–228.
- Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):2886.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P et al. Primary and secondary

prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e637S–e668S.

6. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701.

7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014;23(1):3–16.

8. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD — summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133–173.

9. Jaques H. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guideline on hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(6):406–8.

10. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Ergou S, Sattar N, Ray KK. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):209–16.

11. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews *Health Technology Assessment*. 2013;17(43):2–4.

12. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011;162(1):115–24.

13. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–60.

14. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2014;312(23):2510–2520.

15. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(11):2301–2307.

16. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(12):956–965.

17. Fossum E, Dahlof B, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Snapinn SM. The interaction between aspirin and losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *J Hypertens*. 2003;21(4): S118.

18. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(3):453–460.

19. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M et al. Effect of low-dose aspirin on primary prevention of cardiovascular events in Japanese diabetic patients at high risk. *Circ J* 2013;77(12):3023–3028.

20. Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Sakuma M et al. Aspirin possibly reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with higher C-reactive protein level: subanalysis from the JPAD trial. *J Cardiol*. 2013;62(3):165–170.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(1): S14–S80.
22. Kolber M, Sharif N, Marceau R, Szafran O. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for cardiovascular disease prevention *Can Fam Physician*. 2013;59:55–61.
23. Hissett J, Folks B, Coombs L, Leblanc W, Pace WD. Effects of changing guidelines on prescribing aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Board Fam Med*. 2014;27(1):78–86.
24. Fiscella K, Winters PC, Mendoza M, Noronha GJ, Swanger CM, Bisognano JD et al. Do clinicians recommend aspirin to patients for primary prevention of cardiovascular disease? *J Gen Intern Med*. 2015;30(2):155–160.
25. Mainous AG, Tanner RJ, Shorr RI, Limacher MC. Use of aspirin for primary and secondary cardiovascular disease prevention in the United States, 2011–2012. *J Am Heart Assoc*. 2014;3 (4). pii: e000989. doi: 10.1161/JAHA.114.000989.
26. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J*. 1995;310(6983):827–30.
27. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescribe Int*. 2011;20(119):216–219.
28. Chan FK, CHing JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352 (3):238–244.
29. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(7):860–865.
30. Tsai TJ, Lai KH, Hsu PI, Hsu PI, Tsai WL, Tsai TJ et al. Upper gastrointestinal lesions in patients receiving clopidogrel antiplatelet therapy. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(12):705–710.
31. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52 (3):181–91.
32. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(3):40–43. [Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of the main and side effects of different forms of acetylsalicylic acid. *Clinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* = Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2004;13 (3):40–43. In Russian].
33. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Богомолова Е.А. и др. Влияние препаратов АСК на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;12(3):145–150. [Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, Agafonova NA, Ivanov AN, Bogomolova EA et al. Influence of drugs on the ASA morphofunctional state of gastric mucosa in cardiac patients elderly. *Heart: the magazine for practicing physicians*. 2013;12(3):145–150. In Russian].

Информация об авторах:

Минушкина Лариса Олеговна — профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ;

Савина Надежда Михайловна — доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ.

Author information:

Larisa O. Minushkina, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostic with Nephrology Course, Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative Office of the President of Russian Federation;

Nadezhda M. Savina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Cardiology and Functional Diagnostic with Nephrology Course, Federal State Institution «Educational Scientific Medical Center» of the Administrative Office of the President of Russian Federation.