

Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике

Я. А. Орлова

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Контактная информация:

Орлова Яна Артуровна,
ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова»,
Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10, Мо-
сква, Россия, 119192.
Тел.: +7(495)531-27-43.
E-mail: YAOrolova@mc.msu.ru,
5163002@bk.ru

*Статья поступила в редакцию
13.10.15 и принята к печати 12.11.15.*

Резюме

Данная статья посвящена долгосрочному назначению ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В этой работе не рассматриваются подходы к антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме и вмешательствах на коронарных артериях. Возможности использования АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) представлены на основе имеющихся данных и рекомендаций, включая последние исследования, демонстрирующие протективное влияние АСК на риск развития рака. Другие антитромбоцитарные препараты (например, клопидогрел) не обсуждались, так как не используются в первичной профилактике. Последние рекомендации предполагают обязательное использование оценки 10-летнего риска развития ССО перед принятием решения о назначении АСК. Обосновывается необходимость использования малых доз АСК у пациентов с высоким риском развития ССЗ. Известно, что пациенты с сахарным диабетом (СД) имеют более высокий риск развития ССО. АСК рекомендуется для вторичной профилактики у больных СД, а для первичной профилактики может рассматриваться у пациентов с СД и высоким сердечно-сосудистым риском. Дезагрегантная терапия является обязательным компонентом лечения ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. Однако она ассоциирована с повышенным риском развития кровотечений. В статье обсуждаются вопросы совместного назначения АСК и ингибиторов протонной помпы для снижения риска развития геморрагических осложнений.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, оценка сердечно-сосудистого риска, рак

Для цитирования: Орлова А. Я. Некоторые вопросы назначения ацетилсалициловой кислоты в клинической практике. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):536–544. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544.

Some issues of administering acetylsalicylic acid in clinical practice

Ya. A. Orlova

M. V. Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Yana A. Orlova,
M. V. Lomonosov Moscow State University
Clinic, 27/10 Lomonosovsky avenue,
Moscow, 119192 Russia.
Phone: +7(495)531-27-43.
E-mail: YAOrova@mc.msu.ru,
5163002@bk.ru

*Received 13 October 2015;
accepted 12 November 2015.*

Abstract

This article reviews some issues related to the long-term administration of antithrombotic drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. It does not address initial management of acute coronary syndromes or periprocedural use of antithrombotic therapies. We review the pros and cons regarding acetylsalicylic acid (ASA) therapy in primary prevention based on the available evidence, including recent data linking ASA with cancer protection. We do not include other antiplatelet therapies (e. g., clopidogrel alone or in combination with aspirin) or oral anticoagulation (e. g., warfarin), because they are not likely to be used in primary prevention setting. Recent guidelines depend on the accurate assessment of cardiovascular risk as part of decision-making process. While awaiting the results of several ongoing studies, we argue for a pragmatic approach to use low-dose ASA in primary cardiovascular prevention and discuss its use in patients at high cardiovascular risk. Patients with diabetes mellitus are known to have an increased risk of cardiovascular events. Low dose ASA is recommended for secondary prevention, as for primary prevention it can be prescribed in patients with diabetes mellitus and at high cardiovascular risk. Antiplatelet therapy is the standard of care for the secondary prevention of coronary artery disease and ischemic stroke. However, it is associated with increased risk of bleeding, first of all gastrointestinal bleeding. Prescription of proton pump inhibitors along with antiplatelet therapy reduces the risk of upper gastro-intestinal bleeding.

Key words: acetylsalicylic acid, primary prevention, cardiovascular risk assessment, cancer

For citation: Orlova YaA. Some issues of administering acetylsalicylic acid in clinical practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):536–544. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-5-536-544.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) синтезирована в середине XIX века, с начала XX века используется в медицине в качестве жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного средства. В 1971 году открыты ее дезагрегантные свойства, давшие начало применению ее в лечении осложнений атеросклероза. К настоящему времени целесообразность использования препаратов АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) подтверждена це-

лым рядом научных исследований [1] и закреплена в клинических рекомендациях [2, 3]. Однако проблемы как с избыточным, так и с безосновательным назначением АСК в клинической практике остаются актуальными. Часть пациентов, не имея показаний, самостоятельно начинает принимать АСК, при этом от 10 до 50 % пациентов с ССЗ, то есть как раз те, у кого показания к дезагрегантам носят практически абсолютный характер, по разным причинам их не принимают или принимают нерегулярно [4–6].

Biondi-Zoccai G. и соавторы в начале 2015 года опубликовали обзор, в котором показали, что, помимо известных предикторов низкой приверженности лечению (пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, принадлежность к неевропеоидной расе, депрессия и так далее), значение имеет беседа врача с пациентом относительно возможной пользы и рисков, связанных с терапией АСК [7]. В связи с этим в настоящей статье будут обсуждены вопросы, которые могут быть полезны практикующему врачу как для выбора тактики назначения АСК, так и для мотивации пациента к соблюдению предписанного режима его приема в амбулаторных условиях.

Каким пациентам необходимо назначать АСК в рамках первичной профилактики? За последние 20 лет ответы на этот вопрос были самыми противоречивыми — от «всем» до «никому». Понимание роли АСК в лечении пациентов без клинически выраженных ССЗ формировалось под влиянием последовательно публикуемых данных клинических исследований и метаанализов. В 1989 году широкой медицинской общественности стали известны результаты исследования Physicians Health Study [8], включившего 20 000 мужчин-врачей без подтвержденных ССЗ, где назначение АСК в течение 60 месяцев на 44% снижало риск развития инфаркта миокарда. Такие яркие положительные результаты вдохновили коллег-врачей к активному назначению АСК мужчинам среднего и старшего возраста. Эти данные подтвердились в других исследованиях, в том числе и в популяции, включавшей женщин [9].

В американских рекомендациях по профилактике ССЗ 2009 года говорилось о потенциальных выгодах длительного приема АСК от сокращения инфарктов миокарда у мужчин и инсульта у женщин, превосходящих потенциальный вред, связанный с увеличением риска желудочно-кишечных

кровотечений. В этом документе обсуждалась возможность широкого назначения АСК мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет и женщинам в возрасте от 55 до 79 лет [10]. Однако впоследствии было показано, что у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском польза от предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) нивелировалась увеличением количества кровотечений [11]. Одним из наиболее крупных исследований последних лет в области оценки эффективности АСК в первичной профилактике было японское многоцентровое рандомизированное исследование JPPP, включившее 14 658 пациентов и продолжавшееся 6,5 лет. Его основные результаты представлены в таблице 1 [12]. Значимое снижение частоты нефатального инфаркта миокарда и преходящего нарушения мозгового кровообращения сопровождалось существенным ростом тяжелых кровотечений. При этом статистически значимых отличий между группами по общей ($p = 0,93$) и сердечно-сосудистой ($p = 0,89$) смертности достигнуто не было. Пятилетняя кумулятивная частота событий также не различалась между пациентами, принимавшими и не принимавшими АСК ($p = 0,54$).

В субанализе исследования HOT [13] было показано, что только у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и высоким или очень высоким риском ССЗ польза от приема низких доз АСК (75 мг/сут) существенно превышала риск развития осложнений (рис. 1).

В мае 2014 года FDA, приняв во внимание результаты опубликованных научных исследований и метаанализов, выпустила релиз, предостерегающий от рутинного назначения АСК в первичной профилактике без оценки исходных рисков ССО [14]. Это обстоятельство вызвало некоторое замешательство среди клиницистов и в значительной мере сократило применение АСК у пациентов без известных ССЗ. Облегчил врачебный выбор

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ JPPP

Конечная точка	На фоне приема АСК (n)	Без АСК (n)	ОР (95% ДИ)	p
Общая смертность	297	303	0,99 (0,85–1,17)	0,93
Нефатальный инфаркт миокарда	20	38	0,53 (0,31–0,91)	0,02
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	19	34	0,57 (0,32–0,99)	0,04
Экстракраниальные кровоизлияния, требующие переливания крови или госпитализации	62	34	1,85 (1,22–2,81)	0,004

Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; n — количество событий.

Рисунок 1. Соотношение пользы и риска приема ацетилсалициловой кислоты у пациентов без известных сердечно-сосудистых заболеваний (адаптировано из [13])



Примечание: АСК — ацетилсалициловая кислота.

алгоритм назначения АСК в рамках первичной профилактики, опубликованный в том же 2014 году Рабочей группой по проблемам тромбозов Европейского общества кардиологов [15]. В нем предложена ступенчатая схема принятия решения о назначении АСК (рис. 2). На первом этапе необходимо определить риск развития смерти, инфаркта и инсульта у конкретного пациента в последующие 10 лет. В предложенном алгоритме расчет проводился исходя из Фрамингемской шкалы (ФШ), учитывающей риск развития как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). В России и в Европе чаще используется шкала SCORE, которая позволяет оценить риск смертельных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний. Очевидно, что общее количество ССС будет превосходить количество фатальных осложнений. Считается, что в молодом возрасте сердечно-сосудистому риску,

рассчитанному по SCORE, будет соответствовать в 3 раза больший риск по Фрамингемской шкале (5% SCORE = 15% ФШ), а у пожилых пациентов он будет выше только в 2 раза из-за большей вероятности смертельных исходов [16].

Если индивидуальный риск развития ССС является высоким, то есть превышает 20% (ФШ), пациенту необходимо назначать АСК. Пациенты с промежуточным риском 10–20% (ФШ) тоже должны быть рассмотрены как потенциально нуждающиеся в приеме АСК. При низком риске ССС (< 10%) АСК назначать не следует.

У пациентов, отобранных для назначения АСК на первом этапе, далее необходимо оценить риск развития кровотечений, приняв во внимание возможность устранить их потенциальный источник, а также наличие сопутствующей терапии, потенцирующей кровоточивость. В отсутствие абсолютных

Рисунок 2. Этапный подход к назначению ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики (адаптировано из [15])



Примечание: ССО — сердечно-сосудистые осложнения; АСК — ацетилсалициловая кислота.

противопоказаний пациентам с риском ССЗ > 20% АСК в низких дозах должна быть назначена длительно. У пациентов, находящихся в диапазоне умеренного риска (10–20%), дополнительными аргументами для принятия решения о назначении АСК является наличие семейного анамнеза онкологических заболеваний (особенно колоректального рака), а также положительный настрой пациента на проведение профилактических мероприятий в отношении ССЗ.

Есть ли необходимость назначения АСК пациентам с сахарным диабетом? В отношении эффективности АСК при сахарном диабете (СД) получены достаточно противоречивые данные [17], однако исследования в этой области продолжаются [18]. В настоящее время Европейские рекомендации предлагают ориентироваться на суммарный риск развития ССО. АСК рекомендуется для вторичной профилактики у пациентов с СД (класс IА), а для первичной профилактики она может рассматриваться у лиц с СД и высоким сердечно-сосудистым риском (класс IIbС). Антитромбоцитарная терапия пациентам с СД с низким сердечно-сосудистым риском не показана [19].

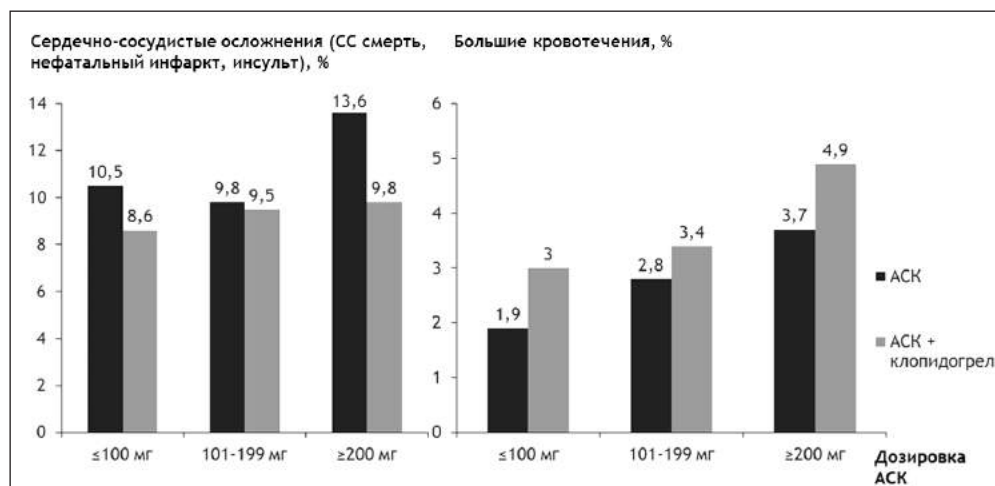
Можно ли назначать АСК пациентам с высоким артериальным давлением (АД)? В Европейских рекомендациях по лечению АГ указано, что дезагреганты (в частности, низкие дозы АСК) рекомендованы пациентам с АГ при наличии ССЗ (класс IА), то есть в рамках вторичной профилактики. Также предлагается рассмотреть возможность назначения АСК пациентам с АГ со сниженной функцией почек или высоким риском ССО, при условии хорошего контроля АД (класс IIaВ) [2]. Собственно, подавля-

ющее число пациентов с АГ и высоким риском ССО имеют 2–3 степень повышения АД. Если ориентироваться на шкалу риска кровотечений HAS-BLED [20], то систолическое АД (САД) более 160 мм рт. ст. является одним из факторов, увеличивающих вероятность геморрагических осложнений. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ пороговым значением САД для назначения АСК названо 140 мм рт. ст. [21]. Таким образом, у пациентов с АГ и наличием показаний к назначению АСК необходимо добиться стойкого контроля АД перед назначением дезагрегантной терапии (АСК).

Какие дозы АСК могут быть использованы для профилактики ССЗ? В целом ряде исследований и метаанализов было показано, что малые дозы АСК не менее эффективны, чем высокие, в отношении предотвращения ССО и имеют преимущества по безопасности [22–25]. В настоящее время, когда возникает дискуссия об использовании различных доз АСК в первичной и вторичной профилактике ССЗ, обсуждается только диапазон от 75 до 150 мг. В соответствии с последними Европейскими рекомендациями именно эти дозы должны назначаться для предупреждения ССЗ у пациентов с ишемической болезнью сердца [26]. В Американских документах фигурируют непривычные для нас цифры 81 и 162 мг, обязанные своим происхождением традиционному использованию неметрической системы оценки весов в США.

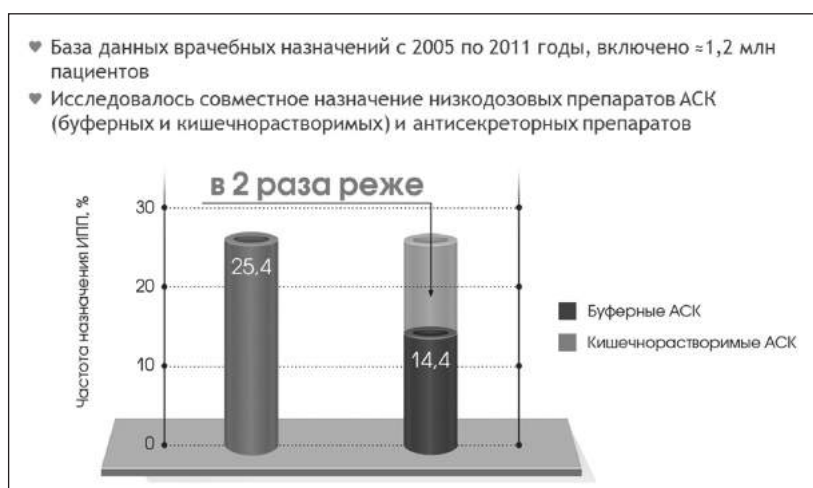
Результаты клинических исследований в последнее время определили тенденцию к назначению минимально эффективных доз дезагрегантных препаратов в лечении и профилактике ССЗ. В ис-

Рисунок 3. Частота сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный обширный инфаркт миокарда, острое мозговое нарушение кровообращения) и кровотечений при применении разных доз ацетилсалициловой кислоты в монотерапии и комбинации с клопидогрелом (адаптировано из [27])



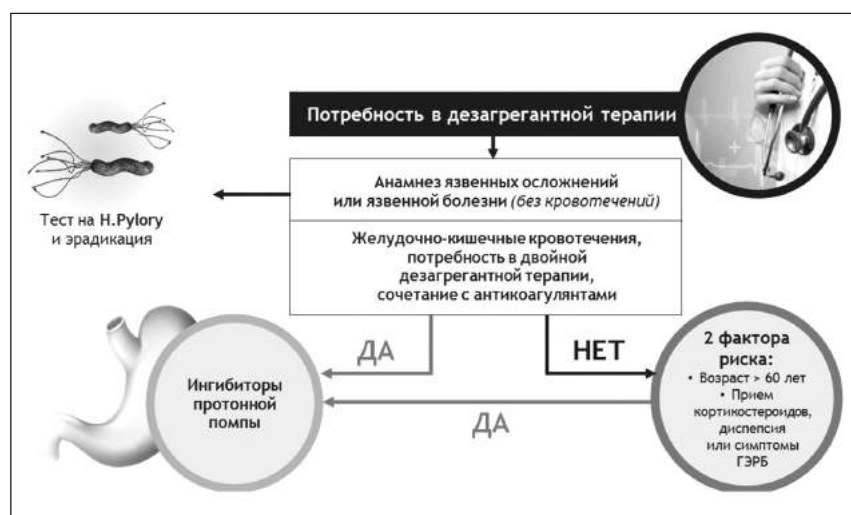
Примечание: СС — сердечно-сосудистая; АСК — ацетилсалициловая кислота.

Рисунок 4. Ацетилсалициловая кислота и потребность в антисекреторных препаратах



Примечание: АСП — антисекреторные препараты; АСК — ацетилсалициловая кислота.

Рисунок 5. Концепция ведения пациентов, нуждающихся в дезагрегантной терапии и имеющих высокий риск гастропатий (адаптировано из [34])



Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

следовании CURE прием АСК в дозе ≤ 100 мг/сут был ассоциирован с меньшим риском кровотечений даже в сочетании с клопидогрелом, чем АСК в дозах 200 мг/сут и более [27] (рис. 3).

В исследовании CHARISMA доза АСК должна была составлять 75–162 мг, но фактически определялась индивидуально лечащим врачом. При ретроспективном анализе пациенты распределились следующим образом: < 100 мг ($n = 7180$), 100 мг ($n = 4961$), и > 100 мг ($n = 3454$). В целом не было обнаружено различий в эффективности или безопасности этих дозы АСК. Тем не менее в подгруппе пациентов, рандомизированных в группу клопидогрела, была тенденция к снижению эффективности и увеличению побочных эффектов при сочетании с более высокими дозами АСК. Авторы исследования пришли к выводу, что более низкие дозы АСК

(75–81 мг/сут) могут оптимизировать эффективность и безопасность для пациентов, нуждающихся в длительной терапии, особенно при использовании комбинации с клопидогрелом [28].

Стоит ли отдавать предпочтение кишечнорастворимым или буферным формам АСК? В настоящее время нет достоверных данных, говорящих о различиях во влиянии на риск кровотечений между простыми формами АСК и кишечнорастворимыми или буферными (содержащими антацид) формами. Последние были созданы для снижения риска диспепсий на фоне длительного приема АСК и, как следствие, улучшения приверженности лечению. В некоторых работах были показаны преимущества комбинации АСК с гидроксидом магния в одной таблетке [29, 30], так называемой «буферной формы» АСК, в отношении развития гастропатий. Также



Синергизм
усилий
в борьбе
с артериальной
гипертензией

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией^{1*}
- 24-часовое действие при хорошем профиле переносимости¹
- Кардиопротекция за счет контроля АД и ЧСС с высокой степенью эффективности¹⁻⁴
- Четыре дозировки – 5+5; 5+10; 10+5; 10+10 (бисопролол + амлодипин, мг)²

1. Rana R and Patil A. Indian Practitioner 2008;61:225-34. 2. Summary of Product Characteristics. 3. Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007;120:10-27. 4. Palatini P et al. Drugs 2006;66:133-144.

* – после 4 недель терапии у пациентов с неэффективной предшествующей терапией

Сокращенная информация по назначению.

Торговое название: Конкор® АМ

МНН или группировочное название: бисопролол + амлодипин.

Лекарственная форма: таблетки.

Показания. Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

Противопоказания. По комбинации амлодипин + бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; выраженная артериальная гипотензия; шок; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка в день определенной дозировки. Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач.

Побочное действие. По амлодипину: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, боль в животе, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. По бисопрололу: головная боль, головокружение, нарушение АВ проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

С осторожностью. ХСН (в т.ч. III-IV функционального класса), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет, АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз, голодание, феохромоцитомы (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и ХОБЛ, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, сахарный диабет 1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Рег. уд. ЛП-001137 от 03.11.2011. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Дата выхода рекламы: декабрь 2015.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,
тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25.
www.takeda.com.ru



есть данные, свидетельствующие о том, что в целом при приеме буферных форм АСК потребность в антисекреторных препаратах ниже, чем при приеме кишечнорастворимых форм (рис. 4) [31].

Как минимизировать риск кровотечений при длительном назначении АСК? Безусловно, при приеме любых дезагрегантов возрастает риск кровотечений, и врач не может не учитывать факторы, увеличивающие такую вероятность: возраст более 60 лет, язвенную болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, выраженную почечную и/или печеночную недостаточность, прием глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Как известно, пациенты при возникновении болей в суставах или позвоночнике зачастую сами назначают себе НПВС. Чрезвычайно важно предупредить пациента о том, что совместное применение АСК и НПВС может увеличить риск кровотечений до 4 раз [32]. Если существует объективная необходимость в приеме НПВС, то считается, что в наименьшей степени влияет на риск кровотечений ибупрофен, во всяком случае в дозе до 1200 мг/сут [33]. Кроме того, назначение минимальных из действующих доз — 75–81 мг АСК — также может быть рассмотрено как профилактическая мера [24, 34]. Зачастую в клинической практике для снижения риска кровотечений заменяют АСК на клопидогрел. Степень обоснованности такой замены неочевидна, особенно при условии значительного повышения стоимости лечения. В исследовании CAPRIE, где изучалось влияние АСК и клопидогрела на риск ишемических событий, частота геморрагических осложнений при приеме клопидогрела составила 9,27%, а на фоне применения АСК — 9,28% (p = 0,98) [35]. При этом доза клопидогрела была 75 мг/сут, а АСК — 325 мг/сут. В Совместном документе Американского Общества гастроэнтерологов и Американской Ассоциации сердца замена АСК на клопидогрел для уменьшения риска рецидива язвенного кровотечения отнесена к нерекомендуемым стратегиям. У пациентов высокого риска предпочтение стоит отдавать комбинации АСК с ингибитором протонной помпы [34]. В этом Консенсусе представлена концепция ведения пациентов, нуждающихся в дезагрегантной терапии и имеющих высокий риск гастропатий (рис. 5).

Заключение

Несмотря на успехи медицинской науки в последние десятилетия, в реальной практике ее достижения используются не в полной мере. Одним из печальных примеров может быть АСК, казалось бы, одно из наиболее изученных и доступных медикаментозных средств в мире. Его польза во вторичной профилактике ССО не подвергается сомнениям. В настоящее время накоплено немало данных об эффективности АСК у пациентов высокого риска и в первичной профилактике. Тем не менее недостаточное назначение, несоблюдение режима приема или прекращение применения АСК не являются редкостью и имеют большое клиническое значение. Повышение осведомленности о масштабах неправильного использования АСК и консолидация усилий по его предотвращению может в значительной степени повлиять на ССЗ и смертность, а возможно, также и на риск развития онкологических заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании ООО «Такеда Фармациятикалс». / The publication is supported by Takeda Pharmaceuticals.

Список литературы / References

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.
3. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6), прил. 4: 37 с. [Russian Cardiological Society. Guidelines on management of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6), Suppl. 4: 37 p. In Russian].
4. Bhatt D, Eagle K, Ohman E, Hirsch A, Goto S, Mahoney E et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *J Am Med Assoc*. 2010;304(12):1350–1357.
5. Kolber M, Sharif N, Marceau R, Szafran O. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for CVD prevention. *Can Fam Physician*. 2013;59(1):55–61.
6. Fiscella K, Winters P, Mendoza M, Noronha G, Swanger C, Bisognano J et al. Do clinicians recommend aspirin to patients for primary prevention of cardiovascular disease? *J Gen Intern Med*. 2015;30(2):155–160.
7. Biondi-Zoccai G, Wu Y, Serrano C, Frati G, Agostoni P, Abbate A. Aspirin underuse, non-compliance or cessation: definition, extent, impact and potential solutions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2015;182:148–154.
8. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med*. 1989;321(3):129–135.
9. Ridker P, Cook N, Lee I, Gordon D, Gaziano J, Manson J et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1293–1304.
10. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):396–404.
11. Seshasai S, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172(3):209–216.
12. 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.
13. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Ménard J, Warnold I et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(11):2301–2307.
14. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/Resources/ForYou/Consumers/ucm390574.htm>
15. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg J, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):319–327.
16. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M 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). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–1701.
17. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *J Am Med Assoc*. 2007;297(21):2286–2294.
18. ClinicalTrials.gov. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. NCT00135226. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00135226>
19. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34(39):3035–3087.
20. Available from: <http://www.mdcalc.com/has-bleed-score-for-major-bleeding-risk/>
21. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5–26. [Russian Society of HTN. Russian Cardiological Society. Guidelines on management of HTN. Systemnye Gipertenzii = System Hypertensions. 2010;3:5–26. In Russian].
22. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: 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):1849–1860.

23. Antiplatelet Trialist' Collaboration metaanalyse of randomized trials of antiplatelet therapy: prevention of myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324(6921):76–81.

24. Mehta S, Tanguay J, Eikelboom J, Jolly S, Joyner C, Granger C et al. CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376 (6948):1233–1243.

25. Fang J, George M, Gindi R, Hong Y, Yang Q, Ayala C et al. Use of low-dose aspirin as secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults (from the National Health Interview Survey, 2012). *Am J Cardiol*. 2015;115 (7):895–900.

26. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.

27. Peters R, Mehta S, Fox K, Zhao F, Lewis B, Kopecky S et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108 (14):1682–1687.

28. Steinhubl S, Bhatt D, Brennan D, Montalescot G, Hankey G, Eikelboom J et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):379–386.

29. Баркаган З. С., Котовщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакол. тер.*, 2004;13 (3):1–4 [Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of main and adverse effects of different acetylsalicylic acid formulations. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2004;13(3):1–4. In Russian].

30. Яковенко Э. П., Краснолобова Л. П., Яковенко А. В., Агафонова Н. А., Иванов А. Н., Богомолова Е. А. и соавт. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфо-функциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013;(71):145–150. [Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, Agafonova NA, Ivanov AN, Bogomolova EA. Effects of acetylsalicylic acid formulations on morphological and functional state of gastric mucosa among older cardiological patients. *Serdts = Heart*. 2013;(71):145–150. In Russian].

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 Therap*. 2014;52 (3):181–191.

32. Abraham N, Hartman C, Castillo D, Richardson P, Smalley W. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):323–332.

33. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061–1075.

34. Bhatt D, Scheiman J, Abraham N, Antman E, Chan F, Furberg C 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*. 2008;52(18):1502–1517.

35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348(9038):1329–1339.

Информация об авторе:

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, заместитель директора Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова».

Author information:

Yana A. Orlova, MD, PhD, Deputy Director, Clinic of M. V. Lomonosov Moscow State University.