

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ. КАК ИЗБЕЖАТЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

И.В. Жиров*

Московский государственный медико-стоматологический университет
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Как избежать возможных осложнений?

И.В. Жиров*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Представлены сведения, касающиеся эффективности и безопасности длительной терапии ацетилсалициловой кислотой пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показаны основные практические способы уменьшения возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые события, безопасность.

РФК 2010;6(5):703-708

Long-term therapy with acetylsalicylic acid. How to avoid the possible complications?

I.V. Zhiron*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Data about efficacy and safety of long-term therapy with acetylsalicylic acid in patients with cardiovascular diseases are presented. The main practical ways to reduce the possible gastrointestinal complications of the treatment are discussed.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular events, safety.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):703-708

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): izhiron@mail.ru

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) — лекарственный препарат, ставший легендой современной клинической медицины. На протяжении более чем 100 лет он прочно входит в арсенал врачей различных специальностей. Однако, несмотря на такой длительный срок, потенциал АСК раскрыт далеко не полностью. Во многом это связано с тем, что в средствах массовой информации длительный прием любых антиагрегантов покрыт ореолом «небезопасности». Кроме того, наши пациенты находятся под мощным прессингом некачественной рекламной информации, что ведет к приему многочисленных биологически активных веществ и пищевых добавок с сомнительной эффективностью. Однако данные доказательной медицины свидетельствуют о несомненной эффективности и безопасности применения АСК в клинической практике.

Патогенетическое обоснование применения АСК при ИБС

Обострение ишемической болезни сердца (ИБС) связано с повреждением атеросклеротической бляшки — разрывом ее поверхности и формированием внутри-

сосудистого тромбоза [1-3]. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты, агрегация и активация которых ведет к лавинообразному увеличению тромба. Поэтому применение препаратов, способных угнетать функцию тромбоцитов, является основой стратегии лечения обострения ИБС и его профилактики [3-4]. В зависимости от влияния на один из путей активации тромбоцитов все антитромбоцитарные препараты делятся на несколько групп (Табл. 1).

Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза тромбоксана A_2 и простаглицлина этими клеточными элементами. Тем самым эффективно уменьшается прогрессирование внутрикоронарного тромба [3-5].

АСК при первичной профилактике ИБС

Достаточно напряженные дискуссии в последнее время ведутся касательно возможности применения АСК для первичной профилактики ИБС. Следует сказать, что атеросклероз очень часто протекает бессимптомно, а при ряде предрасполагающих факторов (например, сахарный диабет) его развитие происходит достаточно бурно и быстро. Поэтому назначение антитромбоцитарных средств в качестве первичной профилактики является оправданным.

Наиболее значимой проблемой, стоящей перед врачом при решении вопроса о назначении АСК такому пациенту, является проведение анализа польза-риск.

Сведения об авторах:

Жиров Игорь Витальевич — д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ, ст.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Таблица 1. Классификация антитромбоцитарных средств

Группа препаратов	Лекарственные средства
Ингибиторы циклооксигеназы	Ацетилсалициловая кислота
Блокаторы фосфолипазы С	Тиклопидин
Блокаторы АДФ-рецепторов	Клопидогрел
	Прасугрел
	Тикагрелор
Блокаторы рецепторов гликопротеина IIb/IIIa	Абциксимаб
	Тирофибан
	Эптифибатид

Совсем недавно был опубликован мета-анализ индивидуальных данных пациентов Antithrombotic Trialists Collaborators, куда были включены результаты шести рандомизированных клинических исследований по первичной профилактике [6]. В мета-анализ вошли сведения о 95 000 субъектах и 3 554 серьезных сердечно-сосудистых событиях (ССС). Основные данные представлены в таблице 2.

Уменьшение абсолютного риска при первичной профилактике было гораздо ниже, чем при вторичной профилактике (которая также анализировалась). В исследованиях по первичной профилактике прием АСК сопровождался уменьшением частоты серьезных коронарных событий на 18%, однако показатели абсолютного снижения были незначительными (0,28% против 0,34% в год, ОР=0,82, $p < 0,0001$). Данный эффект почти полностью был связан с уменьшением количества нефатальных инфарктов миокарда (ИМ). При этом не выявлено различий в коронарной смертности [6].

При первичной профилактике не выявлено изменений частоты инсульта (геморрагического, ишемического или суммы всех инсультов), хотя при вторичной профилактике АСК был ассоциирован с досто-

верным уменьшением частоты развития любого инсульта. Если обсуждать только результаты, касающиеся фатальных инсультов, то фатальные геморрагические инсульты превышают количество фатальных ишемических инсультов (82 против 53) и эффективность терапии АСК отсутствует [6].

Учитывая то, что АСК не оказывал достоверного влияния на частоту фатальных инсультов, фатальных исходов ИБС, других сосудистых смертей, естественным является факт отсутствия влияния на сосудистую смертность при первичной профилактике (ОР=0,97, $p=0,7$). Также не уменьшилась частота внесосудистой смерти (ОР=0,93, $p=0,1$), смерти по неизвестным причинам (ОР=0,96, $p=0,7$), общей смертности (ОР=0,95, $p=0,1$) [6].

На конгрессе ЕОК в Барселоне были представлены результаты исследования AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis). В него были включены 3 350 пациентов с низким лодыжечно-плечевым индексом ($< 0,95$) и отсутствием атеросклеротической симптоматики. В течение 8,2 лет (средний срок наблюдения) участники получали 100 мг АСК или плацебо. Показано отсутствие различий между группами. Однако необходимо отметить очень низкую приверженность лечению в данном исследовании (60%) и другие методологические изъяны данной работы, связанные в том числе и с выборкой пациентов [7].

Существует универсальное мнение, что при наличии у больного с диабетом ранее перенесенного ССС не существует сомнений в необходимости приема АСК. В 2008 г. в двух исследованиях не было получено данных о достоверном влиянии АСК на ССС у лиц с диабетом [8,9]. В исследовании JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) не выявлено какого-либо достоверного снижения частоты ССС на фоне назначения АСК у 2539 пациентов с диабетом без ИБС [8]. В исследовании POPADAD (the Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes) также не

Таблица 2. Серьезные сердечно-сосудистые события в исследованиях по первичной профилактике (по [6] с изменениями)

ССС	АСК	Контроль	ОР (95% ДИ)	p
Нефатальный ИМ	596 (0,18)	756 (0,23)	0,77 (0,67-0,89)	нд
Смерть от ИБС	372 (0,11)	393 (0,12)	0,95 (0,78-1,15)	нд
Любое серьезное коронарное событие	934 (0,28)	1115 (0,34)	0,82 (0,75-0,90)	0,00002
Нефатальный инсульт	553 (0,17)	597 (0,18)	0,92 (0,79-1,07)	нд
Смерть от инсульта	119 (0,04)	98 (0,03)	1,21 (0,84-1,74)	нд
Любой инсульт	655 (0,20)	682 (0,21)	0,95 (0,85-1,06)	0,4
Другая сосудистая смерть	128 (0,04)	146 (0,04)	0,89 (0,64-1,24)	нд
Любая сосудистая смерть	619 (0,19)	637 (0,19)	0,97 (0,87-1,09)	нд
Любое серьезное сосудистое событие	1671 (0,51)	1883 (0,57)	0,88 (0,82-0,94)	0,0001

Данные представлены в виде абсолютных значений (годового риска). Сосудистая смерть = смерть от ИБС + смерть от инсульта + другая сосудистая смерть (внезапная смерть, смерть от ТЭЛА, смерть от любого кровотечения). ИМ – инфаркт миокарда, ОР – относительный риск, нд – недостоверно

Таблица 3. Относительный риск при приеме АСК (по сравнению с плацебо или отсутствием АСК) у пациентов с диабетом (по [10] с изменениями)

Конечная точка	ОР	95% ДИ	p
Серьезные ССС	0,90	0,81-1,00	0,06
ИМ	0,86	0,61-1,21	0,37
Инсульт	0,83	0,60-1,14	0,25
Сердечно-сосудистая смертность	0,94	0,72-1,23	0,68
Общая смертность	0,93	0,82-1,05	0,22

подтвердилась гипотеза эффективности АСК у 1300 больных диабетом с низким лодыжечно-плечевым индексом без признаков ИБС [9].

Недавно был закончен мета-анализ, посвященный изучению пользы и риска приема низких доз АСК у лиц с диабетом без ИБС. В него были включены данные шести исследований (10 117 пациентов) [10]. Результаты представлены в таблице 3.

Полученные результаты расходятся с имеющимися рекомендациями. В анализе, скорректированном по полу, АСК достоверно уменьшал риск ИМ на 43% (индекс риска (ИР) 0,57, 95% ДИ 0,34-0,94; $p=0,03$), но не оказывал достоверного влияния на женщин [10]. Возможным объяснением этого является недостаточная мощность исследований, включенных в мета-анализ. Ожидаемая польза не должна быть меньше риска серьезных кровотечений, особенно у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, пожилых лиц (>70 лет).

Требуется проведение дальнейших рандомизированных исследований. В настоящее время продолжаются два исследования, которые могут дать окончательный ответ на вопросы о риске и пользе АСК при первичной профилактике у пациентов с диабетом: ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) и ACCEPT-D (the Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes).

Согласно Haynes R. et al. [11], до момента назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по прекращению курения, гликемическому контролю, а также использовать статины и ингибиторы АПФ. Необходимо подчеркнуть также необходимость контроля АД.

Однако большинство научных обществ, включая АНА, ACC, ESC и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета), рекомендуют использование АСК для первичной сердечно-сосудистой профилактики. Учитывая необходимость соблюдения баланса польза/риск, четко выделяются целевые группы пациентов (табл. 4).

Необходимость тщательного и сбалансированного подхода к назначению АСК для первичной профилактики диктуется возможным возникновением побочных эффектов такой терапии, к числу наиболее грозных из которых относятся кровотечения. Очевидно, что решение вопроса о применении АСК должно быть взвешенным и основываться на грамотной стратификации риска развития сердечно-сосудистой патологии у конкретного больного.

АСК в первые часы ОКС

Абсолютно всем пациентам с ОКС как можно раньше следует принять нагрузочную дозу АСК – 160-325 мг некишечнорастворимых форм под язык. Допустимой альтернативой является использование внутривенной формы АСК (250-500 мг) и АСК в виде ректальных суппозиторий. Противопоказаниями к применению нагрузочной дозы являются активные желудочно-кишечные кровотечения, известная гиперчувствительность к АСК, тромбоцитопении, тяжелая печеночная недостаточность. Применение других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 приводит к повышению риска смерти, рецидивов ОКС, разрывам миокарда и другим осложнениям. При возникновении ОКС все препараты из групп НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 следует отменить [16-17].

Таблица 4. Использование АСК в схеме профилактики у пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых событий [12-15]

Рекомендации	Принцип профилактики
РМОАГ, 2008	Низкая доза АСК (75 мг) показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний Для минимизации риска геморрагического мозгового инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня АД менее 140/90 мм рт.ст.
ВНОК, 2008	Всем больным со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний
АНА/ACC, 2002	Всем пациентам с высоким риском развития любого сердечно-сосудистого заболевания (в ближайшие 10 лет более 10%)
ECS/ESH, 2007	Всем пациентам с артериальной гипертензией в возрасте старше 50 лет и с небольшим повышением уровня креатинина или с высоким сердечно-сосудистым риском. В этих случаях польза от снижения риска инфаркта миокарда гораздо выше, чем риск кровотечений

АСК при вторичной профилактике ИБС

АСК является эффективным препаратом у пациентов с окклюзирующими поражениями сосудов. При вторичной профилактике эффективность антитромбоцитарных препаратов значительно превосходит возможные риски. На фоне приема аспирина почти на четверть уменьшается годичный риск серьезных сосудистых событий (нефатального ИМ, нефатального инсульта, сосудистой смерти) [2,4,8-11]. Известно также, что АСК при вторичной профилактике снижает общую смертность на 10% вследствие влияния на сосудистые причины [8-11].

АСК широко применяется при вмешательствах на коронарных артериях. При стабильном состоянии больного применение препарата следует прекратить за 7–10 дней до операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). В то же время, показана целесообразность раннего (через 24–48 ч после АКШ) возобновления приема АСК в дозах 100–325 мг в сутки. АСК при назначении в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов в среднем на 50% [4-5].

Опубликованы результаты специального обзора данных рандомизированных контролируемых исследований по медикаментозной терапии у больных ИБС после АКШ [18]. В каждое исследование (анализировалась база данных MEDLINE с 1966 по 2004 г.) были включены более 100 больных, и длительность медикаментозного лечения превышала 12 мес. Авторами было найдено 8 рандомизированных исследований, проведенных у более 2500 больных, в которых после АКШ АСК применялась в дозах от 325 до 1200 мг/сут. Было показано, что назначение АСК (с 1 дня после АКШ) и постоянный ее прием в дальнейшем в течение 12 мес существенно и статистически достоверно снижает частоту окклюзий коронарных шунтов. АСК с успехом применяется при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [19]. В этих случаях АСК подавляет активацию тромбоцитов, связанную с повреждением эндотелия после интракоронарных вмешательств и таким образом препятствует развитию раннего стенозирования стента или рестенозирования коронарных артерий. В контролируемом исследовании M-HEART II применение АСК показало выраженное улучшение клинического прогноза и снижение частоты рестеноза по сравнению с приемом плацебо (30% против 41%) [20]. Частота инфаркта миокарда через 6 мес приема составляла 5,7% на плацебо и снизилась до 1,2% при приеме АСК.

Несомненная польза от применения АСК при вторичной профилактике доказывается единодушием всех экспертных групп и научных обществ (табл. 5).

Таблица 5. Рекомендации по применению АСК при вторичной профилактике ИБС

Рекомендации	Принцип терапии
ВНОК, 2007	Однозначно рекомендована
ESC, 2008	Класс рекомендаций наивысший
АНА/ACC, 2008 ACCP, 2007	Длительность приема – неопределенно долго

Вопросы безопасности долговременной терапии АСК

Терапия АСК, как и другими НПВС, ассоциирована с развитием неблагоприятных побочных эффектов (табл. 6).

Таблица 6. Осложнения длительной терапии АСК [21]

Нежелательные явления	Частота
Аллергические реакции	1,5-2%
НПВС-гастропатия	около 30%
НПВС-энтеропатия	10-40%
Образование язв/эрозий ЖКТ	3%
Кровотечения из ЖКТ	менее 1%
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	

С практической точки зрения, к числу наиболее важных способов уменьшения таких осложнений можно отнести следующее.

Выбор дозы АСК

Существует четкая линейная зависимость между суточной дозой АСК и частотой развития неблагоприятных явлений. Так, по данным исследования CURE, частота желудочно-кишечных кровотечений напрямую зависит от дозы АСК: при дозе менее 100 мг/сут жизненно опасные кровотечения наблюдались у 1,2% больных; при дозе от 100 до 161 мг/сут – у 1,7%; и при дозе АСК более 200 мг/сут – у 2,5% больных [22]. Учитывая, что максимальное снижение риска сердечно-сосудистых событий ассоциировано с дозой АСК 75–150 мг/сут, в имеющихся отечественных и зарубежных рекомендациях четко прописан именно этот диапазон. Прием АСК в дозах менее 75 мг/сут является неэффективным, а в дозах более 150 мг/сут сопряжен с неблагоприятным изменением баланса польза/риск.

Учет индивидуальных характеристик пациента

Существуют факторы, повышающие риск развития осложнений на фоне применения АСК. К ним относятся злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами; возраст старше 60 лет; необходимость двойной антитромбоцитарной терапии/приема анти-

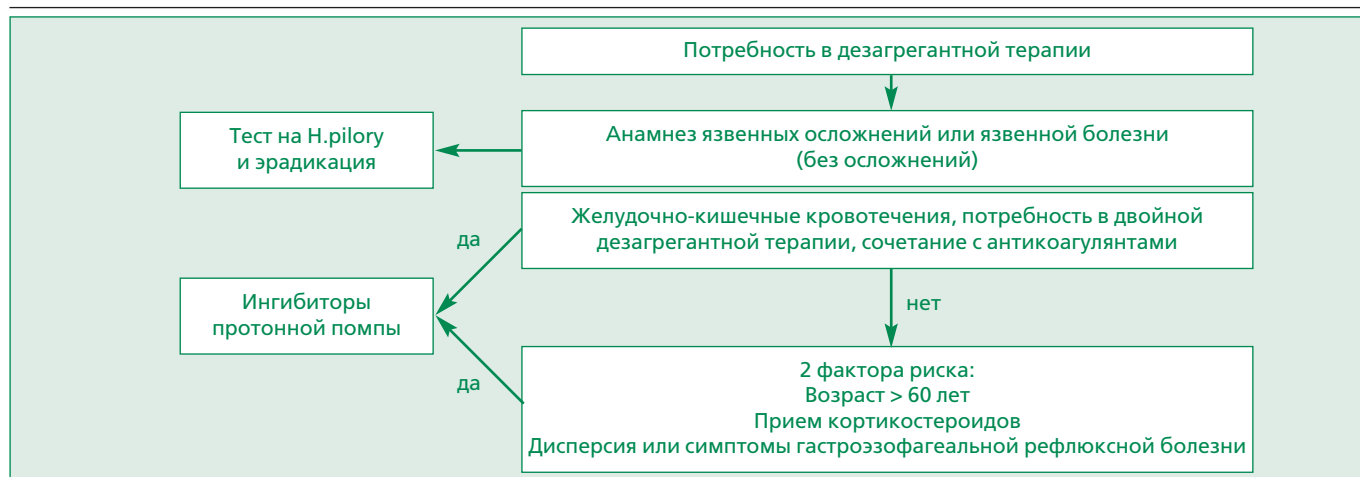


Рисунок. Минимизация гастроинтестинальных осложнений антиагрегантной терапии [23]

коагулянтов; других НПВС; кортикостероидов; отягощенность анамнеза по какой-либо патологии желудочно-кишечного тракта [23]. К этой категории пациентов необходимо подходить особенно тщательно, и в процессе лечения следует проводить постоянный мониторинг состояния слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [23].

Применение защитных средств

В зависимости от риска возникновения гастроинтестинальных осложнений возможны два способа протекции слизистой ЖКТ. При наиболее высоком риске показано проведение стандартных схем эрадикации *H. pylori*. У других больных внедрение в комплексную схему лечения ингибиторов протонной помпы, в частности пантопразола, позволяет значительно уменьшить количество осложнений со стороны ЖКТ. Схема назначения представлена на рисунке.

Следует отметить, что использование препаратов из группы H_2 -блокаторов возможно в случае, если больной получает двойную антитромбоцитарную терапию [23]. Вопрос взаимодействия клопидогрела и ингибиторов протонной помпы пока окончательно не решен.

Выбор формы АСК

Внедрение в широкую практику кишечнорастворимых форм АСК не позволил решить проблему возникновения осложнений со стороны ЖКТ. Это связано с тем, что такие эффекты обусловлены системным влиянием АСК. К числу возможных механизмов относят индукцию апоптоза, повышение окислительного стресса, снижение синтеза простагландинов и других веществ, защищающих слизистую ЖКТ [24].

Одним из вариантов снижения количества гастроинтестинальных осложнений, особенно так называемых «малых», относящихся к группе НПВС-гастро- и энтеропатий, является использование комбинированной формы, содержащей различные антацидные средства. Применение с этой целью так называемых «бу-

ферных форм» АСК не привело к ожидаемому эффекту, так как в эти препараты входили большие дозы АСК (более 325 мг) [25]. Решением данной проблемы является применение низкодозовых форм АСК, содержащих минимально эффективные дозы препарата (75-150 мг) и антациды (в частности, гидроксид магния).

Использование данного способа повышения безопасности лечения рекомендовано совместными рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американской гастроэнтерологической ассоциации [23]. Следует подчеркнуть, что использование кишечнорастворимых форм и добавление антацидов не ведет к снижению частоты кровотечений [23]. Вместе с тем, следует помнить, что развитие даже «малых» или «незначимых» симптомов значительно влияет на приверженность лечению — показатель, чрезвычайно важный при долгосрочной терапии. Именно уменьшение симптомов, связанных с гастропатией, описано при использовании форм АСК, содержащих антациды [23,26].

Заключение

Таким образом, известная уже более 100 лет ацетилсалициловая кислота до настоящего времени занимает одну из лидирующих позиций в лечении и профилактике ИБС. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний четко говорится о том, что применение антитромбоцитарных средств, в частности АСК, значительно уменьшает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. У пациентов, не имеющих клинической симптоматики, увеличение риска геморрагических осложнений (как инсультов, так и гастроинтестинальных) требует дифференцированного применения АСК, учитывая пользу и риски в каждом конкретном случае [27]. Существуют многочисленные способы профилактики осложнений длительной терапии АСК, которые могут применяться в реальной клинической практике.

Литература

- Chazov E.I. How to reduce mortality from cardiovascular diseases. *Ter Arkh* 2008;80(8):11-6. Russian (Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив* 2008; 80(8): 11-16).
- Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A. Antithrombotic therapy as a basis for prevention of cardiovascular complications. Focus on acetylsalicylic acid. *Trudnyy patsient* 2008;11: 25-32. Russian (Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Анти тромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент* 2008;11: 25-32).
- Panchenko E.P., Kropacheva E.S. Guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Ateroskleroz* 2009; 1(2): 38-54. Russian (Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Атеросклероз* 2009; 1(2): 38-54).
- Lupanov V.P. The use of aspirin for secondary prevention of coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2005; 13(15):1053-1056. Russian (Лупанов В.П. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца. *Русский медицинский журнал* 2005; 13(15):1053-1056).
- Lupanov V.P. The role of aspirin in prevention of atherosclerosis and its complications. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 15(16): 1245-1248. Russian (Лупанов В.П. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеросклероза и его осложнений. *Русский медицинский журнал* 2007; 15(16): 1245-1248).
- 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.
- Patrono C., Baigent C. Antiplatelet therapy: aspirin for asymptomatic atherosclerosis? *Nat Rev Cardiol* 2010;7(6):306-7.
- Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-2141.
- Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
- De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
- Haynes R., Bowman L., Armitage J. Aspirin for primary prevention of vascular disease in people with diabetes. *BMJ* 2009;339:b4596.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAN and RSCC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
- National guidelines for diagnosis and treatment of stable stenocardia. The Experts Committee of RSCC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 4:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Комитет экспертов ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(6) приложение 4:1-32).
- Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106(3):388-391.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- National guidelines for diagnosis and treatment of patients with myocardial infarction. The Experts Committee of RSCC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 6(8) prilozhenie 1:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Комитет экспертов ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;6(8) приложение 1:1-32).
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Dec;29(23):2909-45.
- Okrainec K., Platt R., Pilote L., Eisenberg M.J. Cardiac medical therapy in patients after undergoing coronary artery bypass graft surgery: a review of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):177-184.
- Samko A.N., Bakashvili N.G., Lupanov V.P. et al. Everolimus-coated stent to treat patients with various forms of coronary heart disease. *Kardiologicheskiy vestnik* 2009; I (XVI) 1: 29-32. Russian (Самко А.Н., Бакашвили Н.Г., Лупанов В.П. и др. Покрытые эверолимусом стенты для лечения больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник* 2009; I (XVI) 1: 29-32).
- Savage M.P., Goldberg S., Bove A.A. et al. Effect of thromboxane A2 blockade on clinical outcome and restenosis after successful coronary angioplasty. Multi-Hospital Eastern Atlantic Restenosis Trial (M-HEART II). *Circulation* 1995; 92(11): 3194-3200.
- Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2037-46.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502.
- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. 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.
- Scheiman J.M. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6 Suppl 4:S23-31.
- García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(5):563-571.
- Drug facts and comparisons 2007. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth 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 J Cardiovasc Prev Rehab* 2007;14 (Supp 2): E1-E40.

Поступила 02.09.2010
Принята в печать 11.10.2010