

Ацетилсалициловая кислота у больных артериальной гипертонией высокого риска

Н.М.Воробьева[✉]ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России.
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

В обзорной статье обсуждается целесообразность применения ацетилсалициловой кислоты у больных артериальной гипертонией высокого риска с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно рассмотрены результаты исследования NOT, выполненного у больных артериальной гипертонией и показавшего преимущества низких доз ацетилсалициловой кислоты в сравнении с плацебо в отношении первичной профилактики инфаркта миокарда и снижения частоты комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть).

Ключевые слова: артериальная гипертония, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, инфаркт миокарда, высокий риск, шкала риска SCORE.

[✉]natalyavorobjeva@mail.ru

Для цитирования: Воробьева Н.М. Ацетилсалициловая кислота у больных артериальной гипертонией высокого риска. Consilium Medicum. 2015; 1: 22–26.

Acetylsalicylic acid in hypertensive patients at high risk

N.M.Vorobyeva[✉]Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation.
121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The following review discusses the efficacy of aspirin in hypertensive patients at high risk for primary prevention of cardiovascular disease. Considered in detail are the results of the study of NOT, performed in hypertensive patients and the benefits of low-dose aspirin versus placebo for the primary prevention of myocardial infarction and reduce the incidence of the combined endpoint (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death) are presented.

Key words: arterial hypertension, acetylsalicylic acid, primary prevention of myocardial infarction, high risk, SCORE risk scale.

[✉]natalyavorobjeva@mail.ru

For citation: Vorobyeva N.M. Acetylsalicylic acid in hypertensive patients at high risk. Consilium Medicum. 2015; 1: 22–26.

Артериальная гипертония (АГ) считается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем медицинской науки и практического здравоохранения в Российской Федерации, что обусловлено в первую очередь широкой распространенностью данного заболевания. По материалам обследования, выполненного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» [1], распространенность АГ среди взрослого населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет около 40% (40,4% среди женщин и 37,2% среди мужчин), при этом осведомленность больных АГ о наличии заболевания увеличилась до 77,9%. Немногим более 1/2 (59,4%) больных АГ принимают гипотензивные препараты, из них эффективно лечатся только 21,5% пациентов. Вместе с тем, АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране, поэтому своевременная и адекватная профилактика данных заболеваний у больных АГ представляется весьма актуальной и до конца не решенной задачей.

Целесообразность назначения антиагрегантной терапии с целью первичной профилактики ССЗ до сих пор окончательно не определена. В первых двух исследованиях – BDT (British Doctors' Study) [2] и PHS (US Physicians' Health Study) [3], посвященных этой проблеме и выполненных в конце 1980-х годов, были получены противоречивые результаты. В обоих исследованиях принимали участие здоровые мужчины-врачи, а в качестве антиагреганта использовали ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Исследование BDT было проведено в Великобритании среди 5139 здоровых врачей-мужчин, подавляющее большинство (85,9%) были моложе 70 лет. К приему обычной (растворимой) формы АСК в дозе 500 мг/сут были рандомизированы 2/3 (n=3429) участников; в дальнейшем часть

из них перешли на прием кишечнорастворимой формы АСК в дозе 300 мг/сут. Было предписано избегать приема АСК и АСК-содержащих продуктов 1/3 (n=1710) участников (исследование не являлось плацебо-контролируемым). Длительность наблюдения в среднем составила 5,6 года. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии влияния АСК на общую и сердечно-сосудистую смертность. Несмотря на то что в группе АСК общая смертность оказалась на 10% ниже по сравнению с контрольной группой, это различие не было статистически значимым и к тому же было достигнуто за счет уменьшения летальности не от ИМ и инсульта, а от других причин. Частота фатальных и нефатальных ИМ также была практически одинаковой у принимавших и не принимавших АСК. Однако в группе АСК наблюдали 50% снижение частоты транзиторных ишемических атак, но при этом была тенденция к увеличению частоты нефатальных инсультов.

Исследование PHS было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. В нем принимали участие врачи-мужчины в возрасте 45–73 лет (n=22 071) из США. В группу АСК (325 мг через день) были рандомизированы 1/2 (n=11 037) участников исследования, в группу плацебо – остальные (n=11 034). Продолжительность наблюдения составила 5 лет. В группе АСК было отмечено снижение риска развития ИМ на 44% (относительный риск – ОР 0,56, 95% доверительный интервал – ДИ 0,45–0,70; $p < 0,00001$). При этом прием АСК не оказал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность (ОР для АСК 0,96, 95% ДИ 0,60–1,54). Среди принимавших АСК выявлена более высокая, чем в группе плацебо, частота инсульта. Небольшое увеличение риска инсульта в группе АСК тем не менее не было статистически значимым. Эта тенденция отмечена прежде всего в подгруппе лиц с геморрагическим инсультом (ОР 2,14, 95% ДИ 0,96–4,77; $p = 0,06$). Анализ подгрупп показал, что снижение риска ИМ

было значительным только среди участников исследования старше 50 лет. АСК была эффективна вне зависимости от уровня холестерина в крови, но наибольшее снижение риска ИМ отмечено при низком его содержании (<160 мг/дл).

Таким образом, в исследовании PHS, в отличие от исследования BDT, не показавшего никаких преимуществ АСК в отношении первичной профилактики ССЗ, продемонстрировано значительное снижение риска развития ИМ на фоне приема АСК, при этом ее влияние на сердечно-сосудистую смертность и риск инсульта определено не было. Учитывая столь неоднозначные результаты данных работ, исследования в этой области были продолжены, однако в них решили включать не только здоровых мужчин, но и женщин, а также лиц с разными факторами риска ССЗ. Одной из последующих работ в этом направлении стало исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial) [4], посвященное изучению эффективности и безопасности применения АСК с целью первичной профилактики ССЗ у больных АГ в условиях хорошо подобранной гипотензивной терапии. Результаты исследования были опубликованы в 1998 г.

В исследовании **HOT** участвовали 18 790 пациентов из 26 стран (Европа, Азия, Северная и Южная Америка) в возрасте 50–80 лет (в среднем 62 года) с АГ и показателями диастолического артериального давления (ДАД) от 100 до 115 мм рт. ст. (табл. 1). Как видно из табл. 1, примерно 10% больных АГ ранее перенесли ИМ, инсульт или имели другое ССЗ. Очевидно, что у этих пациентов с наличием ССЗ речь идет не о первичной, а о вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому целесообразность их включения в данное исследование не вполне понятна. Тем не менее около 90% участников исследования – это мужчины и женщины с АГ без каких-либо ССЗ в анамнезе.

Основным гипотензивным препаратом был фелодипин (5–10 мг/сут) с добавлением при необходимости других антигипертензивных средств (табл. 2). Больные были рандомизированы на 3 группы в соответствии с це-

левыми значениями ДАД ≤90 (n=6264), ≤85 (n=6264) и ≤80 (n=6262) мм рт. ст. Также все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема АСК в дозе 75 мг/сут (n=9399) или плацебо (n=9391). Средняя длительность наблюдения составила 3,8 года. Проспективное наблюдение не завершил 491 (2,6%) человек.

Терапия АСК значительно снижала риск развития ИМ на 36% (p=0,002), а риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) – на 15% (p=0,03). Влияния приема АСК на риск развития инсульта (в том числе геморрагического) отмечено не было. Общая смертность и смертность от ССЗ были несколько ниже в группе АСК, чем в группе плацебо, – на 7% (p=0,36) и 5% (p=0,65) соответственно (табл. 3).

Частота фатальных кровотечений была практически одинаковой в 2 группах (7 эпизодов в группе АСК, 8 – плацебо); табл. 4. Частота нефатальных больших кровотечений оказалась выше в группе АСК (129 и 70 случаев соответственно; ОР 1,65; p<0,001).

Анализ подгрупп [5] показал, что у некоторых категорий пациентов польза от применения АСК превышала риск геморрагических осложнений. Так, риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был ниже на 45% у больных АГ с уровнем сывороточного креатинина 115 мкмоль/л и выше, на 20% – при исходном систолическом АД (САД) ≥180 мм рт. ст., на 29% – при исходном ДАД ≥107 мм рт. ст., на 22% – у пациентов с уровнем риска ССЗ ≥10% по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При этом наибольший эффект терапии АСК был отмечен у больных с высоким и очень высоким уровнем риска ССЗ. В сравнении с плацебо абсолютное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК у этих больных составило 3,2 на 1 тыс. пациентов в год с риском больших кровотечений 1,3 на 1 тыс. пациентов в год.

Таким образом, в исследовании HOT впервые показана эффективность низких (75 мг/сут) доз АСК у больных АГ при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии для первичной профилактики ИМ без повышения

Таблица 1. Характеристика больных АГ в исследовании HOT (L. Hansson и соавт., 1998) [4].

	Целевые значения ДАД, мм рт. ст.		
	≤90 (n=6264)	≤85 (n=6264)	≤80 (n=6262)
Возраст, лет	61,5 (7,5)	61,5 (7,5)	61,5 (7,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4 (4,7)	28,5 (4,7)	28,4 (4,6)
ДАД, мм рт. ст.	105 (3,4)	105 (3,4)	105 (3,4)
САД, мм рт. ст.	170 (14,4)	170 (14,0)	170 (14,1)
Креатинин крови, мкмоль/л	89 (26)	89 (23)	89 (23)
Холестерин, ммоль/л	6,0 (1,1)	6,1 (1,1)	6,1 (1,2)
Мужчины/женщины, %	53/47	53/47	53/47
Предшествующее лечение АГ, %	52,3	52,7	52,6
Курение, %	15,9	15,8	15,9
ИМ в анамнезе, %	1,6	1,5	1,5
Инсульт в анамнезе, %	1,2	1,2	1,2
Другие ССЗ в анамнезе, %	5,9	6,0	5,9
Сахарный диабет, %	8,0	8,0	8,0

Примечание. Количественные переменные представлены как среднее (стандартное отклонение).

Таблица 2. Характеристика гипотензивной терапии на момент завершения исследования HOT (L. Hansson и соавт., 1998) [4].

Препараты	Целевые значения ДАД, мм рт. ст.		
	≤90 (n=6264)	≤85 (n=6264)	≤80 (n=6262)
Фелодипин, %	77	78	79
ИАПФ, %	35	42	45
β-Адреноблокаторы, %	25	28	32
Диуретики, %	19	22	24

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

События	Количество событий	Частота/1 тыс. пациенто-лет	p	ОР (95% ДИ)
<i>Все сердечно-сосудистые события</i>				
АСК	315	8,9	0,03	0,85 (0,73–0,99)
Плацебо	362	10,5		
<i>ИМ</i>				
АСК	82	2,3	0,002	0,64 (0,49–0,85)
Плацебо	127	3,6		
<i>Инсульт</i>				
АСК	146	4,1	0,88	0,98 (0,78–1,24)
Плацебо	148	4,2		
<i>Сердечно-сосудистая смертность</i>				
АСК	133	3,7	0,65	0,95 (0,75–1,20)
Плацебо	140	3,9		
<i>Общая смертность</i>				
АСК	284	8,0	0,36	0,93 (0,79–1,09)
Плацебо	305	8,6		

риска развития геморрагического инсульта. Вообще HOT – единственное на сегодняшний день исследование по первичной профилактике ССЗ у больных АГ. Его результаты оказались настолько убедительными, что позволили экспертам рекомендовать низкие (75–150 мг/сут) дозы АСК для первичной профилактики ССО у больных АГ старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [6, 7]. Важным условием начала терапии АСК является адекватный контроль АД для минимизации риска геморрагического инсульта. При этом и российские, и европейские эксперты не рекомендуют прием АСК больным АГ с низким и умеренным риском ССО, у которых польза и вред антиагрегантной терапии эквивалентны.

Каким образом следует определять риск ССО у больных АГ? Традиционно его рассчитывают с использованием шкалы SCORE, предложенной европейскими экспертами в 2003 г. [8]. Система оценки риска SCORE была разработана на основании результатов когортных исследований, выполненных в 12 европейских странах, включая РФ, с участием 205 178 пациентов, из которых 7934 умерли от ССЗ в течение периода наблюдения. Имеется 2 модификации шкалы SCORE – для стран с низким и высоким риском ССЗ. В нашей стране следует применять шкалу SCORE для стран с высоким риском ССЗ.

Шкала SCORE является надежным инструментом скрининга для выявления лиц с повышенным риском развития ССО. Она позволяет оценить риск любых фатальных осложнений атеросклероза (например, смерть от ишемической болезни сердца, инсульта или разрыва аневризмы аорты, а не только риск коронарной смерти). Система оценки риска SCORE определяет риск именно смерти от ССЗ, а не любых осложнений (включая фатальные и нефатальные). Между тем, оценка риска фатальных и нефатальных событий при помощи данной шкалы вполне возможна. Так, анализ результатов когортных исследований, послуживших основанием для создания шкалы SCORE, показал, что риск фатальных + нефатальных событий у мужчин примерно в 3 раза выше, чем риск только фатальных событий, т.е. 5% риск фатальных событий по шкале SCORE соответствует 15% риску фатальных + нефатальных событий. Этот коэффициент пересчета риска несколько выше у женщин (он равен 4) и ниже у пожилых лиц [9].

В классическом варианте шкалы SCORE (см. рисунок) учитывают следующие показатели: возраст, пол, статус курения, величину САД (мм рт. ст.) и уровень общего холестерина крови (ммоль/л). Диапазон степени риска составляет 0–47%; 10-летний риск смерти от ССЗ < 1% считается низким, 1–5% – умеренным, 5–10% – высоким, более 10% – очень высоким. Так, например, у курящего мужчины 60 лет

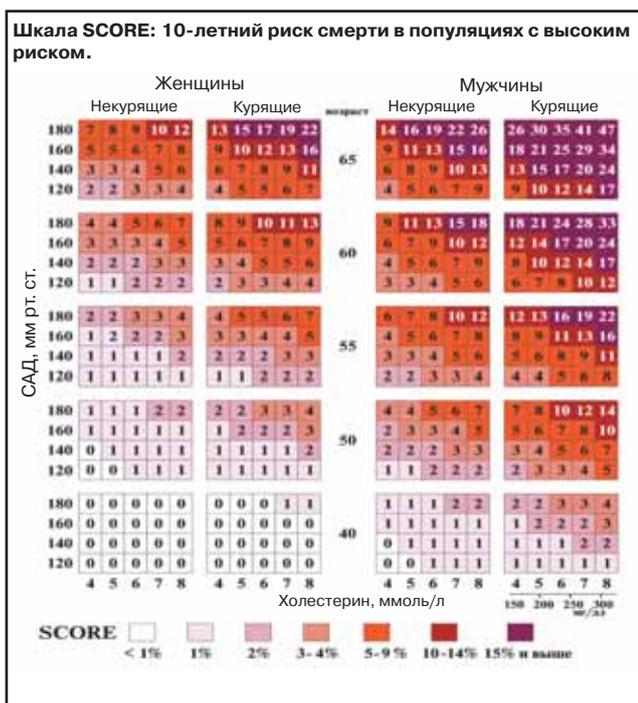
Таблица 4. Конечные точки безопасности в исследовании HOT (L. Hansson и соавт., 1998) [4].

	АСК (n=9399)	Плацебо (n=9391)
<i>Фатальные кровотечения</i>		
Все	7	8
Желудочно-кишечные	5	3
Церебральные	2	3
Другие	0	2
<i>Нефатальные большие кровотечения</i>		
Все	129	70
Желудочно-кишечные	72	34
Церебральные	12	12
Носовые	22	12
Другие	23	12
<i>Малые кровотечения</i>		
Все	156	87
Желудочно-кишечные	30	18
Носовые	66	24
Пурпура	45	25
Другие	15	20

10-летний риск смерти от ССЗ – 17%, т.е. является очень высоким. Таким образом, согласно рекомендациям [6, 7], больному АГ с 10-летним риском смерти от ССЗ по шкале SCORE, равным или более 10%, с целью первичной профилактики ССЗ показано назначение низких доз АСК.

Вторая категория больных АГ, у которых следует рассмотреть назначение АСК, – это лица с умеренным повышением сывороточного креатинина. Являясь важным органом метаболизма и гуморальной регуляции разных процессов, почки естественным образом влияют на формирование сердечно-сосудистой патологии и страдают при ССЗ. Нарушения функции почек часто встречаются у больных АГ, особенно в сочетании с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Более того, первичная АГ занимает лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин в течение примерно 14 лет наблюдения регистрируется почти у 15% больных АГ. Гипертоническая нефропатия почти всегда формируется параллельно с вовлечением других органов-мишеней: уменьшение величины клиренса эндогенного креатинина на одно стандартное отклонение сопряжено с повышением риска гипертрофии левого желудочка и атеросклеротического поражения сонных артерий на 43% [10].

Незначительное повышение креатинина сыворотки (115–133 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у жен-



щин), СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или микроальбуминурия относят пациента к категории высокого риска развития ССО. У больных АГ эти отклонения служат признаками субклинического поражения органов-мишеней. Креатинин сыворотки выше 133 мкмоль/л у мужчин и выше 124 мкмоль/л у женщин, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия свидетельствуют об очень высоком риске ССО [10]. Анализ подгрупп в исследовании HOT [5] показал, что у больных с уровнем креатинина сыворотки 115 мкмоль/л и выше (т.е. у лиц с высоким риском) преимущественно назначения АСК значительно преобладают над риском геморрагических осложнений. Прием АСК у этих пациентов позволяет снизить риск ССО на 45%. Более того, в исследовании HOT именно эта группа больных АГ извлекала наибольшую пользу от терапии АСК.

В настоящее время АСК является единственным антиагрегантом, одобренным и рекомендованным для первичной профилактики ССЗ. Эффективность и безопасность данного препарата доказаны в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях. АГ ранее нередко рассматривали как относительное противопоказание для назначения АСК из-за опасности развития внутричерепных кровоизлияний. Исследование HOT продемонстрировало отсутствие влияния АСК на риск геморрагического инсульта у всех больных АГ независимо от степени риска, несмотря на повышение риска нефатальных больших кровоизлияний на 65%. Кроме того, было показано, что у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО польза от применения АСК более чем в 2 раза превышает риск геморрагических осложнений. В итоге именно этой категории больных АГ и была рекомендована длительная терапия АСК.

Исследование HOT также показало, что снижение повышенного АД на фоне гипотензивной терапии и достижение целевых значений ДАД само по себе способствует существенному снижению риска ССО. При этом одновременное применение гипотензивных препаратов и низких доз АСК оказалось относительно безопасным, а необходимость начинать терапию АСК только при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии и адекватном контроле АД была признана обязательной.

Важно отметить, что в исследовании HOT была изучена низкая (75 мг/сут) доза АСК, признанная минимально эффективной для лечения большинства ССЗ. Результаты

крупных исследований показали, что доза АСК 75 мг/сут эффективно снижает риск ИМ и сердечно-сосудистой смерти у больных стабильной [11] и нестабильной [12] стенокардией, инсульта и сердечно-сосудистой смерти – у лиц с транзиторной ишемической атакой в анамнезе [13] и перенесших каротидную эндартерэктомию [14]. При этом в прямых сравнительных исследованиях было установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Известно, что частота и тяжесть побочных эффектов АСК (прежде всего геморрагических осложнений) определяется дозой препарата. Так, по данным крупного метаанализа [15], частота больших кровоизлияний при приеме низких (30–81 мг/сут) доз АСК составила менее 1%, средних (100–200 мг/сут) – 1,56%, высоких (283–1300 мг/сут) – более 5%. Поэтому использование низкой (75 мг/сут) дозы АСК позволяет повысить безопасность длительного лечения без уменьшения его эффективности.

Еще одним способом повышения безопасности длительной терапии АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК – кишечнорастворимой или буферной, позволяющих защитить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от повреждающего воздействия кислоты. Имеются данные [16, 17], что субъективная переносимость и профиль безопасности буферных форм АСК лучше, чем кишечнорастворимых. Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, содержащий наряду с АСК кислотный буфер – невоссасывающийся антацид гидроксид магния. Добавление гидроксида магния позволяет защитить слизистую оболочку желудка от неблагоприятного воздействия АСК, не снижая при этом ее антитромбоцитарный эффект [18].

Литература/References

- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. i dr. Arterial'naya gipertoniya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
- Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. BMJ 1988; 296: 313–6.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989; 321: 129–35.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755–62.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B et al, on behalf of the HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. J Hypertens 2002; 20: 2301–7.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. М., 2013. / Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2013. <http://cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [in Russian]
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003; 24: 987–1003.
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6), Прил. 2. / Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskulyarnoy profilaktike. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2011; 10 (6), Pril. 2. [in Russian]
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6), Прил. 3. / Funktsional'noe sostoyanie pochek i prognozirovanie serdечно-sosudistogo riska. Rekomendatsii VNOK. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2008; 7 (6), Pril. 3. [in Russian]

11. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 421–5.
12. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK Group. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
13. Swedish Aspirin Low Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin in secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991; 338: 1345–9.
14. Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24 (8): 1125–8.
15. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002; 106: 388–91.
16. Баркаган ЗС, Котовщикова ЕФ. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 1–4. / Varkagan ZS, Kotovshchikova EF Sravnitel'nyy analiz osnovnykh i pobochnykh effektov razlichnykh form atsetilsalitsilovoy kisloty. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2004; 13 (3): 1–4. [in Russian]
17. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *ПМЖ* 2009; 17 (9): 570–5. / Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. i dr. Bezopasnost' i farmakoekonomicheskaya effektivnost' primeneniya razlichnykh preparatov atsetilsalitsilovoy kisloty u patsientov s IBS. *RMZh* 2009; 17 (9): 570–5. [in Russian]
18. Яковенко Э.П., Красолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 12 (3): 145–50. / Yakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Yakovenko A.V. i dr. Vliyanie preparatov atsetilsalitsilovoy kisloty na morfofunktsional'noe sostoyanie slizistoy obolochki zheludka u kardiologicheskikh patsientov pozhilogo vozrasta. *Serdtshe*. 2013; 12 (3): 145–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. кабинетом медицинской генетики ФГБУ РКНПК. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru