

Ацетилсалициловая кислота: позиции во вторичной профилактике сохраняются

Профессор Ю.А. Карпов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена возможностям применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Освещена история создания и внедрения в клиническую практику АСК. Подробно рассмотрен механизм действия АСК в зависимости от принимаемой дозы препарата. Представлены новые данные об эффективности АСК, основанные на результатах 2-х недавно завершившихся крупных исследований. Показано, что по результатам анализа крупного шведского регистра, включившего в себя больных, принимавших АСК в низких кардиопротективных дозах для первичной и вторичной профилактики ССЗ, пациенты, прекратившие лечение АСК, имели достоверно более высокий сердечно-сосудистый риск. Среди больных, получавших АСК для вторичной профилактики ССЗ, прекращение приема препарата было связано с ростом частоты сердечно-сосудистых событий на 46%. По результатам другого нового исследования – COMPASS, где сравнивалась эффективность перорального антикоагулянта ривароксабана и АСК у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца и/или атеросклерозом периферических артерий, было продемонстрировано, что на фоне приема комбинации ривароксабана с АСК на 24% снижался риск развития сердечно-сосудистых событий, а количество больших кровотечений возросло на 70%. У пациентов, принимавших только ривароксабан, по сравнению с монотерапией АСК не наблюдалось значимых различий в частоте развития ССО, однако достоверно увеличилось число случаев кровотечений. Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия АСК по-прежнему сохраняет свою эффективность в снижении риска ССО и остается безопасной.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые осложнения, вторичная профилактика.

Для цитирования: Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота: позиции во вторичной профилактике сохраняются // ПМЖ. 2017. № 20. С. 1457–1462.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid retains its position in secondary prevention of CVD

Karpov Yu.A.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

The article is devoted to the possibilities of using acetylsalicylic acid (ASA) in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases (CVD) for primary prevention of cardiovascular complications (CVC). The history of ASA creation and introduction into clinical practice is covered. The mechanism of ASA action depending on the dose of the drug is considered in detail. New data on the effectiveness of ASA, based on the results of two recently completed large studies, are presented. It is shown that according to the results of the analysis of the large Swedish registry, which included patients taking ASA in low cardioprotective doses for primary and secondary CVD prevention, patients who stopped ASA treatment had a significantly higher cardiovascular risk. Among patients who received ASA for secondary prevention of CVD, discontinuation of the use of the drug was associated with an increase in the incidence of cardiovascular events by 46%. The results of another new study, COMPASS, comparing the efficacy of oral anticoagulant rivaroxaban and ASA in patients with stable course of coronary heart disease and / or atherosclerosis of peripheral arteries, demonstrated that the use of a combination of rivaroxaban and ASA reduced the risk of cardiovascular events by 24%, and the number of large bleedings increased by 70%. In patients taking only rivaroxaban, in comparison with ASA alone, there were no significant differences in the incidence of CVC, but the number of bleedings significantly increased. The data indicate that ASA therapy continues to be effective in reducing the risk of CVCs and remains safe.

Key words: cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, cardiovascular complications, secondary prevention.

For citation: Karpov Yu.A. Acetylsalicylic acid retains its position in secondary prevention of CVD // RMJ. 2017. № 20. P. 1457–1462.

В фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в настоящее время представляют главную угрозу здоровью человека [1], вероятно, нет более часто используемого препарата, чем ацетилсалициловая кислота (АСК). Препарат, который еще в XIX в. начал применяться в клинической практике для устранения боли и воспаления, в последней четверти XX в. стал одним из самых эффективных в лечении острой коронарной недостаточности, а в последующем – и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС). Недавние расчеты показали, что в 2015 г. в Европе только комбинированная антиагрегантная терапия, включающая обязательно АСК и один из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, была необходима 1,4–2,2 млн пациентов

после коронарных вмешательств или инфаркта миокарда (ИМ) [2]. Как пример изменившегося отношения к препарату можно привести рекламный буклет 1920-х гг. (рис. 1), в котором, наряду с показаниями к применению препарата (различные виды болей, лихорадка, ревматизм), указывается, что он безопасен для сердца. Это было связано с тем обстоятельством, что в тот период времени многие опасались нежелательного влияния на сердце, приписываемого АСК.

История создания, совершенствования с точки зрения безопасности и внедрения в широкую клиническую практику по разным показаниям АСК весьма интересна [4, 5]. Выделенный продукт коры ивы, известной еще в античном мире, был в 1828 г. идентифицирован в качестве активного вещества, получившего название салицин. В 1852 г. Charles

Gerchard определил молекулярную структуру салициловой кислоты, заменил гидроксильную группу на ацетильную и впервые синтезировал АСК. К сожалению, получившееся соединение было нестойким и в дальнейшем не привлекло фармакологов. Более удачливым оказался Herman Kolbe в 1859 г., благодаря которому стало возможным промышленное производство АСК. В 1897 г. была разработана устойчивая и более удобная форма АСК со значительным уменьшением нежелательных эффектов лекарства. В то время и на протяжении еще более чем 50 последующих лет АСК использовалась исключительно как противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее средство.

Влияние АСК на активность тромбоцитов было впервые описано в 1954 г. Voynatiaux. В 1967 г. Quick обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения. Однако ингибиторный эффект АСК в отношении синтеза тромбосана не был известен до 1970-х гг. В 1971 г. Vane et al. была опубликована работа (удостоенная Нобелевской премии), в которой было описано дозозависимое действие АСК на синтез простагландинов. Nemler et al. в 1976 г. была идентифицирована и выделена фармакологическая цель действия АСК – фермент циклооксигеназа (ЦОГ).

Механизм действия АСК

По современным представлениям, АСК необратимо ацетирует гидроксильную группу в положении 530 в молекуле ЦОГ – фермента, который встречается в двух изоферментных формах (циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2) и катализирует биосинтез простагландинов и других эйкозаноидов. ЦОГ-1 – основная форма фермента, встречающаяся в большинстве клеток [3] и определяющая физиологические функции простагландинов, включая контроль над локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистых оболочек [4]. ЦОГ-2 содержится в орга-

низме в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов [5]. ЦОГ-2 в 50–100 раз менее чувствительна к действию АСК [6], чем ЦОГ-1, что объясняет то, почему ее противовоспалительные дозы значительно превышают антитромботические. Антитромботический эффект АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбосана А2 – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации.

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ была установлена для широкого диапазона доз – от 30–50 до 1500 мг/сут [7]. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Показано, что однократный прием АСК в дозе 160 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбосана А2 в тромбоцитах, и такой же эффект достигается через несколько дней при регулярном приеме 30–50 мг/сут (кумулятивное действие) [8]. С учетом того, что АСК ацетирует ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбосана А2 АСК, по крайней мере в высоких дозах, может тормозить образование простаглицлина – природного антиагреганта и вазодилатора. Как показали клинические исследования, более высокие дозы АСК значительного снижения антитромботического эффекта не вызывают [9].

В образовании простаглицлина принимают участие ЦОГ-1 и -2, а в синтезе тромбосана А2 основная роль принадлежит ЦОГ-1, в связи с этим АСК в дозах от 30 до 100 мг, блокируя только ЦОГ-1, вызывает преимущественное снижение образования тромбосана А2, в то время как уровень простаглицлина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности ЦОГ-2. Будучи безъядерными клетками, тромбоциты не синтезируют белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводят к тому, что блокада образования тромбосана А2 под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов – в течение 7–10 дней, в то время как действие АСК на синтез простаглицлина менее продолжительно и зависит от частоты приема препарата [10]. Важно также отметить то, что поэтому антитромботический эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке [11]. Биохимическая селективность малых доз АСК связана с наибольшим воздействием препарата на ЦОГ-1 тромбоцитов в системе портального кровообращения. Поэтому больший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицлина.

При неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование тромбосан А2-зависимой активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК – 160–325 мг. В остальных клинических ситуациях для длительного применения оптимальная доза АСК – 75–100 мг/сут [12].

Однако в обзоре Campbell 2007 г. был сделан вывод о том, что доступные в настоящее время данные клинических исследований не подтверждают рутинное длительное использование АСК в дозах более чем 75–81 мг/сут для профилактики ССО [13]. Более высокие дозы АСК не демонстрируют большей эффективности, но ассоциированы



Рис. 1. 1920-е годы, в рекламе АСК утверждается: «Она не поражает сердце», что было преобладающей точкой зрения среди обывателей в то время

с увеличением риска кровотечений. Подобный вывод был сделан на основании результатов исследования CHARISMA: доза АСК 75–81 мг может быть оптимальной по профилю эффективности и безопасности у больных, длительно принимающих аспирин, особенно в составе двойной антитромбоцитарной терапии [14].

Новые данные об эффективности АСК

Большой интерес представляют результаты 2-х недавно завершившихся крупных исследований по оценке эффективности АСК в современных условиях. В исследовании Sundstroem был проанализирован шведский регистр с 2005 по 2009 г. [15]. Регистр охватывал 601 527 больных, принимавших АСК в низких кардиопротективных дозах. Целью исследования был ответ на вопрос: на сколько возрастают сердечно-сосудистые риски, связанные с прекращением приема препарата или наличием длительных перерывов в его приеме. В исследовании были проанализированы пациенты, которым АСК была назначена с целью первичной или вторичной профилактики. Препарат назначался в дозе от 75 мг до 160 мг/сут. Среди пациентов было больше женщин – примерно 52%, возраст больных – старше 40 лет. Средняя медиана длительности приема составила 3 года, средняя приверженность лечению во время терапии АСК – более 80%. Всего за время исследования было зарегистрировано 62 690 сердечно-сосудистых событий. Было выявлено, что пациенты, прекратившие лечение АСК, имели достоверно более высокий сердечно-сосудистый риск (ОР=1,37 (95% ДИ, 1,34–1,41), т. е. возникает 1 сердечно-сосудистое событие за 1 год у 76 пациентов, отменивших терапию, что эквивалентно 13,5 события на 1000 пациенто-лет.

Анализ подгрупп в этом исследовании показал, что у пациентов старше 70 лет и с предшествующими ССЗ риск раз-

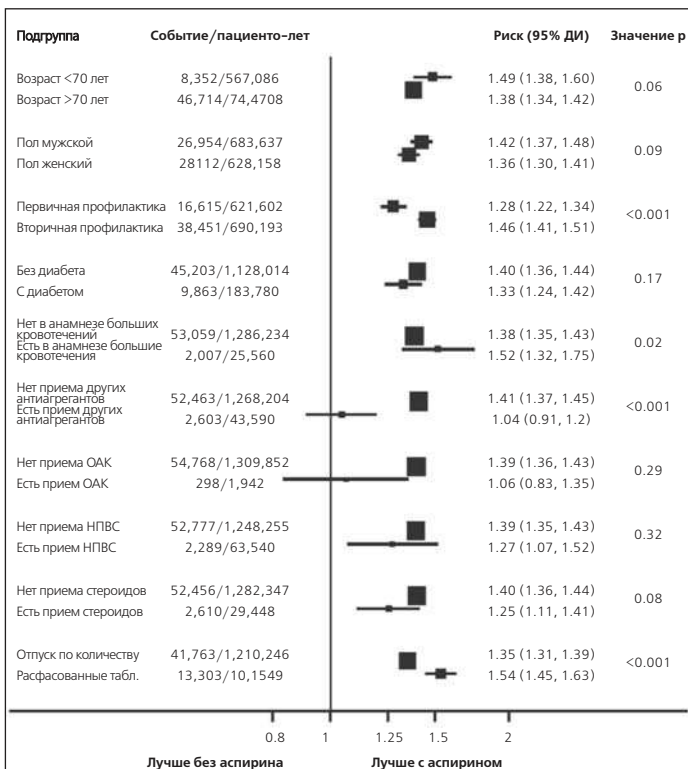


Рис. 2. Шведский регистр: риск сердечно-сосудистых событий в зависимости от наличия приема АСК и у больных, прекративших прием АСК, в различных подгруппах

вития сердечно-сосудистого события из-за прекращения приема препарата оказался значительно выше. Тогда как лечение АСК, наряду с применением пероральных антикоагулянтов или других антиагрегантных препаратов, было связано с более низким увеличением риска сердечно-сосудистых событий, чем при отсутствии АСК (рис. 2). Большинство (54%) больных использовали АСК для вторичной профилактики. Среди них прекращение приема препарата было связано с ростом на 46% частоты сердечно-сосудистых событий, что соответствует абсолютному увеличению риска на 28,0 на 1000 человеко-лет риска, или на 1 дополнительное сердечно-сосудистое событие в год для каждого 36 пациентов, которые прекратили прием АСК. Среди 46% больных, которые использовали АСК в качестве первичной профилактики, прекращение приема было связано с 28-процентным увеличением частоты сердечно-сосудистых событий, по сравнению с продолжением приема АСК; абсолютное увеличение риска на 6,9 на 1000 человеко-лет риска, или 1 дополнительное сердечно-сосудистое событие в год на 146 пациентов, прекративших прием АСК (рис. 3).

Исследователи отметили также высокий уровень прекращения приема препарата вскоре после инициации лечения: 1 из 5 пациентов, которым АСК была назначена впервые, прекращал прием препарата в первый же месяц после назначения, и еще 1 из 5 прекращал прием в течение первого года от начала терапии.

Таким образом, было показано, что прекращение приема АСК связано со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий (>30%). Риск увеличивался сразу после прекращения лечения и не уменьшался со временем. Сохранение приверженности приему низкой дозы АСК при отсутствии противопоказаний – крупных операций и кровотечений является важной целью терапии пациента с ССЗ.

Новыми данными, подтвердившими эффективность АСК у пациентов с заболеваниями, связанными с атеросклерозом (стабильное течение ИБС и/или атеросклероза периферических артерий), стали результаты плацебо-контролируемого исследования III фазы COMPASS [16]. В этом исследовании изучалось влияние ингибитора Ха-фактора свертывания крови ривароксабана в монотерапии и в комбинации с АСК на риск развития сердечно-сосудистой смерти, инсульта и ИМ у этой группы пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Особенностью исследования было наличие группы, которая получала монотерапию АСК в низ-

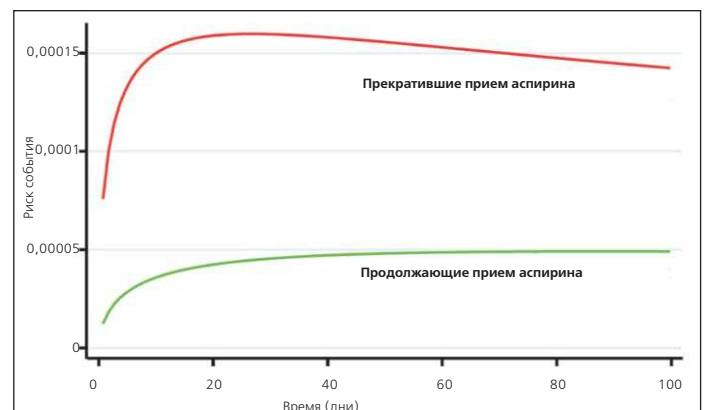


Рис. 3. Шведский регистр: время возникновения сердечно-сосудистого события у пациентов, прекративших прием АСК, и у пациентов, продолжающих прием после 4 раз получения препарата в аптеке

Таблица 1. Результаты исследования COMPASS: эффективность и безопасность ривароксабана в комбинации с АСК и монотерапии АСК

Результат	Ривароксабан (2,5 мг 2 р./сут) плюс АСК (100 мг/сут), %	АСК (100 мг 1 р./сут), %	HR (95% ДИ)	P
Первичный исход: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ	4,1	5,4	0,76 (0,66-0,86)	<0,001
Значимые кровотечения	3,1	1,9	1,70 (1,40-2,05)	<0,001
Чистая клиническая польза: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ / смертельное кровотечение / симптоматическое кровотечение в критический орган	4,7	5,9	0,80 (0,70-1,91)	<0,001

ких дозах, что позволило дополнительно оценить эффективность такой терапии в современных условиях.

Пациенты в исследовании были рандомизированы для получения либо ривароксабана 2,5 мг 2 р./сут в дополнение к приему АСК 100 мг 1 р./сут, либо только ривароксабана 5 мг 2 р./сут, либо только АСК 100 мг 1 р./сут (3 группы). В течение исследования пациенты уже получали согласно рекомендациям антигипертензивную, липидснижающую и гипогликемическую терапию с необходимым контролем целевых показателей в большинстве случаев. Первичной конечной точкой являлась сумма таких конечных точек, как смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и ИМ. Всего в исследование было включено 27 395 пациентов со стабильным атеросклеротическим заболеванием. Исследование было прекращено досрочно через 23 мес. Данные исследования COMPASS были представлены на Европейском конгрессе кардиологов (ESC) в августе 2017 г. с одновременной публикацией [16].

Было показано, что в группе получавших комбинацию ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 р./сут и АСК на 24% был ниже риск развития событий первичной конечной точки по сравнению с группой принимавших только АСК (табл. 1). Несмотря на то что в группе комбинированной терапии наблюдалось также увеличение общего числа кровотечений, чистая клиническая выгода по-прежнему предполагала преимущество комбинации.

В группе комбинированной терапии – АСК и ривароксабан также было показано значительное снижение смертности от ССЗ (1,7% против 2,2%, ОР 0,78, $p=0,02$) и смерти от всех причин (3,4% против 4,1%, ОР 0,82, $p=0,01$), хотя количество больших кровотечений возрастало на 70% (3,1% против 1,9%, ОР 1,70, $p<0,0001$).

В группе пациентов, принимающих только ривароксабан по 5 мг 2 р./сут, по сравнению с группой монотерапии АСК не наблюдалось значимых различий в частоте развития оцениваемых сердечно-сосудистых событий, однако достоверно увеличилось общее число случаев кровотечения (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют

о том, что терапия АСК в низких дозах по-прежнему сохраняет эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с или без атеросклеротического поражения периферических артерий и остается достаточно безопасной. В то же время терапия новым оральным антикоагулянтом по своим профилактическим эффектам не оказалась лучше традиционной антиагрегантной терапии (АСК в низких дозах), но повышала риск кровотечений.

Что касается перспектив клинического применения комбинации ривароксабан + АСК, то в сопутствующей публикации редакционной статье один из ведущих мировых экспертов в этой области – проф. E. Braunwald (США) отметил, что результаты исследования COMPASS представляют собой важный шаг вперед в лечении пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском и в ближайшей перспективе, вероятно, изменят практические рекомендации по их ведению [17]. Базовой терапией таких пациентов остается АСК в низких дозах, к которой целесообразно присоединять терапию ривароксабаном. АСК в низких дозах сохраняет свои позиции как один из основных препаратов для лечения и многих других пациентов с заболеваниями, связанными с атеротромбозом, что недавно нашло отражение в новых рекомендациях ESC по двойной антиагрегантной терапии [18] и ведению пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST [19].

Заключение

Несмотря на значительное расширение арсенала лекарственной терапии факторов риска атеросклероза и связанных с ним ССЗ, АСК сохраняет позиции базового препарата, в первую очередь назначаемого этим пациентам. Недавно перечень преимуществ АСК, таких как простота применения, невысокая цена и проверенная временем безопасность, был дополнен новыми данными о ее эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Как было сказано в ходе прошедшей в рамках конгресса европейских кардиологов дискуссии о месте АСК, она сохраняет свои лидирующие позиции в современной фармакотерапии ССЗ и по-прежнему нам нужна.

Таблица 2. Результаты исследования COMPASS: сравнение эффективности и безопасности ривароксабана и АСК

Результат	Ривароксабан (5 мг 2 р./сут), один %	АСК (100 мг 1 р./сут), один %	HR (95% ДИ)	P
Первичный исход: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ	4,9	5,4	0,90 (0,79-1,03)	0,12
Значимые кровотечения	2,8	1,9	1,51 (1,25-1,84)	<0,001
Чистая клиническая польза: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний / инсульт / ИМ / смертельное кровотечение / симптоматическое кровотечение в критический орган	5,5	5,9	0,94 (0,84-1,07)	0,36

КАРДИОМАГНИЛ

Дарит Вам время



ЭКОНОМИЧНАЯ
УПАКОВКА

ХВАТАЕТ
НА 3 МЕСЯЦА



Не доверяйте свое сердце незнакомцам!

Кардиомагнил
Надежная защита от инфаркта и тромбоза

Кардиомагнил
Вот уже 15 лет на страже здоровья Вас и Ваших близких

ООО "Такеда Фармасьютикалс" г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, бизнес-центр "Фьюжн Парк". Тел.: +7(495) 933-55-11, факс: +7(495) 502-16-25.
Рег. уд. № П N013875/01 от 25.12.2007 (дата переоформления 07.10.2016).

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Кардиомагнил. **МНН или группировочное название:** Ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению; бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный приём с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** При подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печёночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности.

Дата выхода материала: октябрь 2017 г. Реклама. Информация для специалистов здравоохранения

Литература

1. Piepoli M.F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016.
2. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp>.
3. Wick J.Y. Aspirin: a history, a love story // Consult Pharm. 2012 May. Vol. 27(5). P. 322–329.
4. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin. A historical and contemporary therapeutic overview // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 768–778.
5. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность // Русский медицинский журнал. 2012. № 20(25). С. 1256–1263 [Laguta P.S., Karpov Ju.A. Aspirin: istorija i sovremennost' // Russkij medicinskij zhurnal. 2012. № 20(25). S. 1256–1263 (in Russian)].
6. Vane J.R., Bakhle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2 // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998. Vol. 38. P. 97–120.
7. Patrono C. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004 // Chest. 2004. Vol. 126. P. 234s–264s.
8. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. P. 1287–1294.
9. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br Med J. 2002. Vol. 324. P. 71–86.
10. Reilly I.A.G., FitzGerald G.A. Aspirin in cardiovascular disease. Drugs 1988. Vol. 35. P. 154–176.
11. Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // N Engl J Med. 1984. Vol. 311. P. 1206–1211.
12. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2004. Vol. 25. P. 166–181.
13. Campbell C.L. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review // JAMA. 2007. Vol. 297(18). P. 2018–2024.
14. Steinhubl S.R. et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding // Ann Intern Med. 2009. Vol. 150(6). P. 379–386.
15. Sundström J., Hedberg J., Thuresson M. et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study // Circulation. 2017. Vol. 136. P. 1183–1192.
16. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease // N Engl J Med. 2017. Vol. 377. P. 1319–1330.
17. Braunwald E. An Important Step for Thrombocardiology // N Engl J Med. 2017. Vol. 377. P. 1387–1388.
18. 2017 ESC Focused Update on DAPT in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
19. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J. 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx095.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям сердечно-сосудистой системы в разделе «Кардиология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!