Л.О. МИНУШКИНА, д.м.н., Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (в монотерапии или в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами) на сегодняшний день является основой вторичной профилактики при ишемической болезни сердца. Длительная терапия низкими дозами АСК рекомендована больным со стабильной ишемической болезнью сердца, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3]. Необходимость антитромботической терапии в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений вызывает много вопросов. Имеющиеся в настоящее время рекомендации противоречивы – от полного отрицания необходимости терапии антиагрегантами до указания конкретных групп больных, которым должно быть рекомендовано назначение АСК [4, 5]. В основе столь противоречивых положений – данные клинических исследований. Единственным антиагрегантом, назначение которого обсуждается с целью первичной профилактики, является АСК. Применение АСК в первичной профилактике, как правило, приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, однако положительный эффект действия в значительной степени нивелируется возрастающим риском кровотечений, прежде всего желудочно-кишечных. Таким образом, проблема состоит в необходимости отбора больных, у которых польза от назначения антитромботической терапии превосходила бы риски, связанные с кровотечениями. Для оценки риска осложнений обычно используются шкалы риска.

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

L.O. MINUSHKINA, MD

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND ANTIPLATELET THERAPY. CLINICAL LECTURE

Today, treatment with low doses of acetylsalicylic acid (ASA) (alone or in combination with other antiplatelet drugs) is the key element in the secondary prevention of coronary artery disease. Long-term therapy with low-dose ASA is recommended to patients with stable coronary artery disease, patients after acute coronary syndrome with or without ST segment elevation, and after revascularization. [1–3] The need for antithrombotic therapy in the primary prevention of cardiovascular events raises many questions. The currently available guidelines are contradictory – from complete denial of the need for antiplatelet therapy to designation of the specific groups of patients for whom ASA treatment is recommended. [4, 5] Findings of clinical trials underlie those contradictory opinions. ASA is the only antiplatelet agent the administration of which is debated for primary prevention. Administration of ASA in primary prevention usually results in a reduced risk of cardiovascular complications, but the positive effect is largely offset by an increased risk of bleeding, particularly gastrointestinal. Therefore, the challenge is in the selection of patients for whom the benefit from antithrombotic therapy could outweigh the risks associated with bleeding. Risk scores are commonly used to assess the risk of complications.

Keywords: cardiovascular complications, primary prevention, acetylsalicylic acid.

ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений в нашей стране обычно используется европейская шкала оценки риска SCORE. Существуют и другие шкалы риска. Это американская шкала ASCVD, британская QRISK, шкалы Рейнолдс, PROCAM и некоторые другие. Эти шкалы отличаются между собой по количеству учитываемых в них факторов риска, категориям больных, для которых шкала предназначена, оцениваемым неблагоприятным исходам и т. д. Сравнение диагностической ценности различных шкал обычно проводится по площади под кривой «чувствительность – специфичность».

Шкала SCORE оценивает риски сердечно-сосудистой смертности за 10 лет. Эта шкала предназначена для оценки риска у лиц 40–65 лет. Среди факторов риска она учитывает возраст, пол, уровень систолического артериального давления, уровень общего холестерина и холестерина ЛВП, а также факт курения. Критерием очень высокого риска считается 10%-ный риск смерти за 10 лет. Шкала SCORE имеет 2 основные модификации для стран с высоким и низким сердечно-сосудистым риском. Площадь под кривой «чувствительность – специфичность» составляет для мужчин 0,76, для женщин – 0,79. Исследования по валидации этой шкалы показывают ее диагностическую ценность 0,66–0,74. К преимуществам шкалы SCORE относят ее простоту, учет наиболее распро-

страненных факторов риска. Существует модификация шкалы SCORE, преобразующая данные о риске фатальных сердечно-сосудистых событий в понятие «сосудистый возраст» для дополнительной мотивации больных и улучшения компетентности к терапии. Вместе с тем существует и ряд недостатков и ограничений. К ним относят и достаточно ограниченный диапазон оцениваемых возрастов, и учет сравнительно небольшого набора факторов риска. Так, например, шкала SCORE не учитывает такой значимый фактор, как снижение функции почек или наличие у больного сахарного диабета. Кроме того, оценка только уровня сердечно-сосудистой смертности не всегда коррелирует с риском других осложнений и совсем не учитывает церебральные осложнения. В отличие от шкалы SCORE, например, шкала PROCAM позволяет раздельно оценить риск коронарных и церебральных событий у женщин [6].

Сейчас количество факторов, ассоциированных с тяжестью и риском осложнений при атеросклерозе, постоянно расширяется. Появляются новые биохимические и инструментальные маркеры осложнений. Так, современные исследования позволяют отнести к маркерам риска индекс коронарного кальция, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, скорость распространения пульсовой волны или некоторые другие характеристики сосудистой жесткости. К биохимическим маркерам риска может быть отнесен уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом, уровень гликозилированного гемоглобина. Два этих маркера учитывает система оценки сердечно-сосудистых рисков Рейнолдса. Эта шкала позволяет оценить 10-летний риск инфаркта, инсульта, реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на основе данных о возрасте, поле, семейном анамнезе, уровне холестерина и ЛВП, высокочувствительного С-реактивного белка и гликозилированного гемоглобина [7].

Наиболее подробной и учитывающей наибольшее число факторов риска представляется шкала QRISK, рассчитанная на основе исследований, проведенных в Великобритании. Эта шкала позволяет оценивать риск у лиц от 35 до 74 лет. Современные модификации учитывают, наряду с классическими факторами, наличие отягощенного семейного анамнеза, проведение антигипертензивной терапии, наличие сахарного диабета, этнические особенности, наличие хронических заболеваний (системных аутоиммунных болезней, хронической болезни почек, мерцательной аритмии). Шкала QRISK рассчитывает риск всех сердечно-сосудистых осложнений. Диагностическая ценность для мужчин достигает 0,79, для женщин - 0,82 [8].

Одной из наиболее новых шкал является применяемая с 2013 г. американская шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease). Эта система учла риск церебральных и кардиальных осложнений. К преимуществам ее относится также возможность учесть этническую принадлежность больного, наличие сахарного диабета, факта антигипертензивной терапии. Высокий риск (>10%) больших сосудистых осложнений означает необходимость

следовать стратегии первичной профилактики ABCS (Aspirin, Blood pressure, Cholesterol, Smoking), предусматривающую назначение по показаниям АСК, контроль за артериальным давлением, снижение холестерина и отказ от курения [9].

В каких случаях антитромбоцитарная терапия нужна в первичной профилактике? Ответ на этот вопрос определяется конкретной клинической ситуацией, наличием у больного сопутствующих заболеваний – артериальной гипертонии, диабета, бессимптомного атеросклероза и общей оценкой риска. Рассмотрим ряд клинических ситуаций.

БОЛЬНОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии 2013 г. [5] предусматривают назначение АСК больным с АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за АД. Эта рекомендация основана на результатах исследования НОТ, субанализ которого показал, что наиболее значимую эффективность применение АСК имеет у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, АД выше 180/107 мм рт. ст. и у больных с высоким и очень высоким риском [10]. Именно в этих группах польза от назначения АСК превышала риск кровотечений. Сейчас как основной маркер снижения функции почек рассматривается не уровень креатинина, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ). На основе данных НОТ можно рекомендовать АСК больным со СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² [11].

Наиболее подробной и учитывающей наибольшее число факторов риска представляется шкала QRISK, рассчитанная на основе исследований, проведенных в Великобритании. Эта шкала позволяет оценивать риск у лиц от 35 до 74 лет

Фигурирующее в рекомендациях условие хорошего контроля артериального давления подразумевает профилактику внутричерепных геморрагий (ВЧГ). Это осложнение антитромботической терапии имеет довольно низкий абсолютный риск, но является, как правило, тяжелым и инвалидизирующим. Нужно отметить, что практически любые антитромботические препараты увеличивают риск ВЧГ. К факторам, способствующим ВЧГ, относят также возраст, наличие АГ, мальформаций, микроаневризм. Уровень артериального давления является при этом практически единственным модифицируемым фактором. Эффективное снижение АД приводит к снижению риска ВЧГ в 2 раза. Метаанализы, изучавшие соотношение дозы АСК и риск ВЧГ, не выявили какой-либо закономерности [12].

Ключевым моментом в определении показаний к АСК является выделение групп больных высокого риска. Нужно отметить, что имеющиеся шкалы оценки риска, и прежде всего SCORE, не учитывают признаков поражения органов-мишеней при АГ. У больных с ХБП, гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), сосудистыми поражениями риск может отличаться от табличного. Соответственно, выше оказывается и эффективность антитромботической терапии. Иллюстрацией дополнительной эффективности АСК у больных с ГЛЖ может быть субанализ данных исследования LIFE, где у больных с ГЛЖ добавление к лозартану АСК существенно снижало сердечнососудистые риски у больных с ГЛЖ [13]. В качестве дополнительного критерия, позволяющего выделить группу больных с показаниями к назначению АСК с целью первичной профилактики, может быть использован, например, индекс коронарного кальция. Такие данные были получены при анализе данных исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [14].

Американские рекомендации по первичной профилактике имеют существенное отличие от европейских. Они предлагают рассматривать в качестве дополнительных показаний к назначению АСК наличие факторов риска колоректального рака. Исследования в области первичной профилактики выявили, что длительная терапия АСК приводит не только к снижению риска сердечнососудистых осложнений, но и риска некоторых онкологических заболеваний, прежде всего рака толстого кишечника [15]. Эти эффекты удается проследить только при достаточно длительной терапии АСК - более 5 лет. Терапия АСК рекомендована лицам 50-59 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (>10% по шкале ASCVD), не имеющих факторов риска желудочнокишечных кровотечений, с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. Также индивидуально можно рассмотреть назначение АСК лицам 60-69 лет. Условие ожидаемой продолжительности жизни должно обеспечить профилактику не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности.

ПРИМЕНЕНИЕ АСК У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У больных с сахарным диабетом не вызывает сомнений польза от назначения АСК при наличии ИБС или других форм симптомного атеросклероза разных локализаций. Необходимость антитромбоцитарной терапии у больных с сахарным диабетом с целью первичной профилактики не очевидна. С одной стороны, больной с диабетом и хотя бы одним из дополнительных факторов риска (возраст, гипертония, курение, отягощенный семейный анамнез) - это больной с высоким риском сердечнососудистых осложнений. С другой стороны, риск желудочно-кишечных кровотечений у больных с диабетом очень высок. Кроме того, у больных диабетом из-за изменений слизистой ЖКТ снижается биодоступность препаратов. Таким образом, наличие у больного сахарного диабета не означает, что АСК должна обязательно быть назначена. Применение низких доз АСК у больных с диабетом должно базироваться на индивидуальной оценке риска. Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений имеют больные с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет, имеющие хотя бы 1 дополнительный фактор риска (гипертония, дислипидемия, отягощенный семейный анамнез, курение, альбуминурия). Именно для этих групп больных может быть рассмотрена возможность назначения АСК для первичной профилактики [16].

Атеросклероз сонных артерий диагностируется чаще всего при цветном дуплексном сканировании. К признакам атеросклероза относят увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий более 0,9 мм или обнаружение бляшек

У больных с доказанным высоким риском сердечнососудистых осложнений перед назначением АСК нужно убедиться в отсутствии факторов риска желудочнокишечных кровотечений. Если решение о назначении препарата принято, то для улучшения биодоступности препарата не рекомендуется использование кишечнорастворимых форм. Для того чтобы сделать терапию АСК более безопасной должны использоваться наименьшие возможные дозы АСК (75–100 мг). При этом для профилактики ЖКК можно использовать ингибиторы протонной помпы. Терапию АСК лучше не сочетать при этом с другими препаратами, способными вызвать поражение ЖКТ или кровотечения, – НПВС, глюкокортикоидами и пр.

БОЛЬНЫЕ С БЕССИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Асимптомный атеросклероз сейчас выявляется достаточно часто. Клинически значимым стенозированием сонных артерий, увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, является стеноз более 50%. Частота выявления такого стеноза – 0,2% у мужчин старше 50 лет и 7,5% у лиц старше 80 лет. Частота выявления нестенозирующего атеросклероза сонных артерий у лиц старше 55 лет составляет 25–55%. Наиболее простым тестом, позволяющим диагностировать атеросклероз сосудов нижних конечностей, является лодыжечно-плечевой индекс, который введен как рекомендуемое исследование для больных с АГ. Снижение индекса менее 0,9 говорит о наличии асимптомного поражения периферических артерий.

Атеросклероз сонных артерий диагностируется чаще всего при цветном дуплексном сканировании. К признакам атеросклероза относят увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий более 0,9 мм или обнаружение бляшек.

Более частое выявление асимптомного атеросклероза ставит вопросы о необходимости назначения АСК у этих пациентов. Разные источники дают различные ответы на этот вопрос. Так, например, в Руководстве Европейского общества кардиологов по профилактической кардиологии особо отмечается, что ряд исследований, включавших больных с асимптомным атеросклерозом, не продемонстрировали доказательств пользы назначения АСК (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [6].

Наиболее четкие рекомендации по назначению антитромботической терапии у больных с различными проявлениями атеросклероза дают рекомендации Американского колледжа грудных врачей 2012 года. В них указано, что больные с периферическим атеросклерозом, в том числе и бессимптомным, должны получать АСК в дозе 75-150 мг/сут. Для каротидного атеросклероза подчеркивается, что АСК должна назначаться независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики. Оптимальная медикаментозная терапия для больных с асимптомным каротидным атеросклерозом должна включать контроль за основными факторами риска (снижение АД, лечение сахарного диабета и дислипидемии), а также назначение низких доз АСК. Дозы АСК должны составлять при этом 75-150 мг/сут. Такая терапия может влиять на прогрессирование каротидного атеросклероза [17].

Эта рекомендация базируются на результатах нескольких наиболее полных метаанализов эффективности АСК в первичной профилактике. Согласно данным литературы, назначение АСК у больных с субклиническим атеросклерозом различной локализации предотвращает 19-31 случай сосудистых смертей на 1 000 леченых.

Терапия АСК может быть полезна и в период подготовки больных к вмешательствам на сонных артериях. У больных с тяжелым асимптомным или умеренным симптомным каротидным стенозом лечение АСК до эндартериоэктомии улучшало исходы вмешательства (уменьшало количество неврологических и кардиологических осложнений). При этом не отмечено роста геморрагических осложнений.

БЕЗОПАСНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АСК

Широкое применение АСК делает особенно актуальной задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений [18].

Ульцерогенное действие АСК складывается из прямого повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку ЖКТ и воздействия на синтез простагландинов. В синтезе простагландинов участвует фермент циклооксигеназа 1-го типа, которую и блокируют НПВС, в т. ч. и АСК. Простагландин Е2 улучшает микроциркуляцию стенки ЖКТ, стимулирует синтез слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки, нейтрализующим действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты. В целом при популяционной оценке риска, связанного с приемом НПВС, оказалось, что прием низких доз АСК несет за собой даже несколько меньший риск кровотечений из ЖКТ, чем НПВС.

К основным факторам риска развития поражений ЖКТ при терапии АСК относятся: наличие пептических язв и кровотечений в анамнезе, возраст больных старше 65 лет, одновременное употребление алкоголя и табака, сопутствующее применение кортикостероидов, антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, а также инфекция Helicobacter Pylori. Для больных

высокого риска могут быть рассмотрены дополнительные меры по обеспечению безопасности терапии АСК.

В большинстве имеющихся руководств рекомендуется назначение АСК в дозе 75-100 мг. Прием любых дозировок АСК сопровождается увеличением риска поражений ЖКТ, однако с увеличением дозы препарата риск появления поражений ЖКТ возрастает. При анализе частоты кровотечений у больных, получавших 75, 150 и 300 мг АСК, было показано, что риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Таким образом, для уменьшения риска осложнений должна использоваться минимальная из эффективных доз АСК. С точки зрения профилактики ЖКК нежелательно использовать в рутинной практике дозы АСК больше чем 81 мг/сут. Для нашей страны минимальной эффективной из возможных доз является доза 75 мг/сут.

В качестве одной из мер по профилактике кровотечений иногда рассматривается замена АСК на клопидогрел. Нужно отметить, что подобного рода замена оказывается неэффективной, особенно тогда, когда речь идет о применении АСК в тех небольших дозах, которые сейчас используются в кардиологической практике. Данные о большей безопасности клопидогрела были получены при сравнении с терапией АСК в дозах более 300 мг/сут. Антитромбоцитарные препараты, в том числе и клопидогрел, блокируя рецепторы тромбоцитов, снижают их активность, что приводит к снижению активности некоторых факторов роста, ассоциированных с активацией тромбоцитов. Это ведет к замедлению репарации дефектов слизистой, а непосредственное блокирование тромбоцитарного звена гемостаза провоцирует кровотечения из ЖКТ. Кроме того, клопидогрел может блокировать активность эндотелиального фактора роста, что приводит к нарушению ангиогенеза, процессов заживления язв и приводит к увеличению риска язвообразования.

Более эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП).

При использовании кишечно-растворимых форм АСК, из которых АСК высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника

Другим подходом к профилактике поражений ЖКТ при лечении АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК. К таким формам относят кишечно-растворимые и буферные, в которых АСК сочетается с невсасывающимися антацидами. Данные об эффективности и безопасности этих форм противоречивы.

Показано, что применение кишечно-растворимых форм АСК не снижает существенно риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а растворимые шипучие формы АСК могут этот риск даже повышать. При эндоскопической оценке воздействия разных форм АСК (с кишечно-растворимой оболочкой или буферных форм) оказалось, что при

использовании кишечно-растворимых форм существенно увеличивается частота поражения тонкого кишечника. Это касается и эрозивых, и язвенных поражений.

АСК адсорбируется из желудка путем пассивной диффузии в негидролизованном виде. Условием этого является сохраненная кислая среда желудка, обеспечивающая низкую скорость гидролиза АСК. Это обеспечивает биодоступность АСК около 50%. При использовании кишечно-растворимых форм АСК, из которых АСК высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника. Следствием этого является сниженная блокада образования тромбоксана А2 при использовании кишечно-растворимых форм по сравнению с обычными. Нужно отметить, что современные буферные формы АСК содержат достаточно небольшие количества антацида, не влияющие существенно на биодоступность АСК. Использование буферных форм, содержащих невсасывающиеся антациды, существенно снижает повреждающий потенциал в отношении слизистой желудка, ведет к уменьшению симптомов диспепсии, связанный с приемом препарата, что улучшает комплаетность больных.

Чаще всего для профилактики медикаментозно обусловленных поражений ЖКТ используются различные блокаторы желудочной секреции, антациды, синтетические

аналоги простагландинов. Наиболее эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений, препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). С точки зрения профилактики поражений ЖКТ могут использоваться любые препараты этой группы. Потенциально возможные фармакокинетические взаимодействия, как правило, не сказываются на клинической эффективности антитромботических препаратов.

Еще один подход к профилактике желудочно-кишечных кровотечений связан с проведением эрадикации Нр-инфекции. Больным с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе при необходимости проведения антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования для выявления Нр-инфекции и проведения эрадикационной терапии.

Таким образом, ключевое значение в решении о назначении АСК с целью первичной профилактики имеет соблюдение баланса пользы и рисков, связанных с кровотечениями. С точки зрения большей безопасности терапии имеет значение хороший контроль за артериальным давлением, использование наименьших эффективных доз АСК и применение ИПП для профилактики поражений ЖКТ у больных высокого риска. Продолжающиеся в настоящее время исследования позволят уточнить показания и стратегию применения АСК для первичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al, Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2016 Jan 14, 37(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. PubMed PMID: 26320110.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J, 2012 Oct, 33(20): 2569-2619.
- Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. Eur Heart J, 2014 Dec 7, 35(46): 3235-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehu422.
- 4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al, Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J, 2016 Aug 1, 37(29): 2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press, 2014 Feb, 23(1): 3-16.
- Gielen S, De Backer G, Piepoli M, Wood D ESC Textbook of Preventive Cardiology. Oxford University Press, 2015, 351 p.
- Móczár C. Comparison of SCORE and Reynolds cardiovascular risk assessments in a cohort without cardiovascular disease. Orv Hetil, 2013 Oct 27, 154(43): 1709-12.
- Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. BMJ, 2009 Jul 7, 339: b2584.
- Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Clin Cardiol*, 2014 Apr, 37(4): 239-51. 10.1136/bmj.b2584. PubMed PMID: 19584409.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. J Hypertens, 2002 Nov. 20(11): 2301-2307.
- 11. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol, 2010 Sep 14, 56(12): 956-965.
- Sutcliffe P, Connock M, Gurung T. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technology Assessment*, 2013, 17(43): 2-4.

- 13. Fossum E, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Snapinn SM. The interaction between aspirin and losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *J Hypertens*, 2003, 21(Suppl 4): S118.
- Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR Blaha MJ, Nasir K, Silverman MGio Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multiethnic study of atherosclerosis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2014 May, 7(3): 453-460.
- Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendation Statement. Am Fam Physician, 2016 Oct 15, 94(8).
- Patrono C, Rocca B. Type 2 Diabetes, Obesity, and Aspirin Responsiveness. J Am Coll Cardiol, 2017 Jan 5, pii: S0735-1097(16)37320-X. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.049. [Epub ahead of
- 17. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest, 2012 February, 141(2 Suppl): e637S-e668S.
- 18. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD 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 Oct 28, 52(18): 1502-17. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.002.