

Ацетилсалициловая кислота в ревматологии: новые данные

Ю.В. Муравьев¹, Л.А. Муравьева²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва
²МУЗ «Центральная городская поликлиника», городской округ Химки

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

²Central City Polyclinic, Khimki Urban District

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев
murawyu@mail.ru

Contact: Yuri Vladimirovich Muravyev
murawyu@mail.ru

Поступила 11.03.13

Ацетилсалициловая кислота, долгое время широко применявшаяся при ревматоидном артрите и преданная ревматологами забвению с конца XX в., возможно, вновь займет достойное место в лечении как ревматоидного артрита, так и других ревматических заболеваний.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда, желудочно-кишечные кровотечения, кардиопротективное действие, ревматоидный артрит.

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Ацетилсалициловая кислота в ревматологии: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):574–7.

ACETYLSALICYLIC ACID IN RHEUMATOLOGY: NEW EVIDENCE Yu.V. Muravyev¹, L.A. Muravyeva²

Acetylsalicylic acid that has long widely used in rheumatoid arthritis and condemned by rheumatologists to oblivion since the late 20th century and it may take its rightful place in the treatment of both rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular events, myocardial infarct, gastrointestinal hemorrhages, cardioprotective effect, rheumatoid arthritis.

For reference: Muravyev YuV, Muravyeva LA. Acetylsalicylic acid in rheumatology: New evidence. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):574–7.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1551>

Периодически в медицинской литературе обсуждаются современные (т. е. относящиеся ко времени их публикации) тенденции лекарственного лечения ревматических заболеваний. Так, на заре фармакотерапии этих болезней, отражающей достижения 30–40-х годов XX в., применялись лишь пиразолоновые препараты и ацетилсалициловая кислота (АСК). В тот дальний период времени клиническое состояние около половины больных ревматоидным артритом (РА) через 10 лет от начала болезни оставалось стабильным или улучшалось, а ремиссии наблюдались у 17% пациентов. Полная работоспособность через 10–15 лет сохранялась у 50–70% больных; даже после 20-летнего течения заболевания лишь 10% больных были полностью нетрудоспособными [1].

Четверть века спустя в отечественной монографии [2], осветившей современное на тот момент состояние вопроса о лечении основных форм заболеваний суставов, можно прочесть, что наиболее простыми и широко применяемыми средствами являются аспирин, пирамидон, анальгин, ценность которых при РА заключается в их обезболивающем и противовоспалительном действии. Их относительно малая токсичность допускает длительное применение.

Еще через десять лет в монографии, посвященной «современным» методам лекарственной терапии ревматических заболеваний [3], указано, что АСК весьма широко применяют в терапии РА. При этом подчеркивается, что в Институте ревматизма АМН СССР среди нескольких тысяч больных, длительно лечившихся АСК, лишь у одного можно было предположить связь кишечного кровотечения с приемом этого препарата.

Спустя еще около десяти лет в монографии, суммирующей «современные» сведения

о патогенетической терапии в ревматологии [4], указано, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применяемые при РА, считаются лекарствами «первого ряда», поскольку именно с них начинается лечение данного заболевания: суточная доза АСК составляет при этом 3–4 г.

Несколько позже издано руководство для врачей [5], одобренное и рекомендованное к печати редакционно-издательским советом при президиуме АМН СССР, в котором «с современных позиций» освещены методы лечения больных и написано, что при РА средства базисной терапии сочетаются с нестероидными противовоспалительными быстродействующими средствами – АСК (по 1 г 2–4 раза в день) и др.

В справочных изданиях по ревматологии, где систематизируются все «современные» сведения, подчеркивается, что лечение РА, как правило должно начинаться с подбора НПВП. К наиболее часто используемым препаратам этой группы относится АСК (средняя суточная доза 3 г) и др. [6].

Однако в руководстве для врачей по ревматическим болезням, опубликованном в конце прошлого века [7], АСК вообще не упоминается в разделе, посвященном лечению РА, так же как в последних клинических рекомендациях по ревматологии [8]. АСК исчезла из руководств по ревматологии как по мановению волшебной палочки. На самом деле на дальнейшее применение АСК, по-видимому, повлияли распространение эндоскопии, с помощью которой еще в 1938 г. у ряда больных было обнаружено ее гастротоксическое действие [9], и последующий поиск более безопасных НПВП.

В 1965 г. появился индометацин, обладающий анальгетическим и противовоспалительным свойствами, получивший одобрение

как эффективный НПВП, но также вызывавший неблагоприятные желудочно-кишечные реакции, а кроме того, увеличивающий риск развития почечной недостаточности и поражения печени [10]. В 1974 г. в США одобрен новый НПВП — ибупрофен, который в исходных исследованиях при РА не превосходил плацебо, однако успешное его продвижение скоро сделало препарат одним из наиболее популярных среди НПВП [11]. Вскоре было обнаружено, что несалициловые НПВП вызывают не только желудочно-кишечные неблагоприятные реакции, но и другие с такой же и даже большей частотой. Например, они повышают артериальное давление (АД) у гипертензивных и даже нормотензивных людей. Гипертензивный эффект дозозависим и связан, по крайней мере у части больных, с ингибированием циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) в почках, что вызывает уменьшение экскреции натрия и повышает внутрисосудистый объем [10]. АСК в определенной степени способна подавлять активность ЦОГ2, но не обладает столь выраженным гипертензивным эффектом. В 1993 и 1994 гг. два больших метаанализа были посвящены влиянию НПВП на уровень АД [12, 13]. Оба показали, что АСК, даже в противовоспалительных дозах, повышает АД меньше, чем другие НПВП. В 2002 г. в проспективном исследовании взаимосвязи между анальгетиками и риском развития гипертензии было установлено, что только несалициловые НПВП и ацетаминофен были достоверно связаны с риском развития гипертензии у женщин, принимающих препараты не менее 22 дней (относительный риск 2,0 для ацетаминофена, 1,43 — для НПВП и 0,89 — для АСК) [14]. Исследование работающих здоровых людей (без артериальной гипертензии исходно) показало, что после применения анальгетиков в течение 6–7 дней в неделю возникает артериальная гипертензия; относительный риск 1,34 для ацетаминофена ($p=0,01$), 1,38 — для НПВП ($p=0,002$), 1,26 — для АСК ($p<0,001$) [15]. Предполагаемый механизм гипертензивного эффекта НПВП связан с ингибированием ЦОГ2 в почках, поэтому селективные ингибиторы ЦОГ2 повышают АД. Сопоставление влияния на АД селективных и неселективных ингибиторов (несалициловых НПВП) обнаружило повышение систолического и диастолического АД при назначении селективных ингибиторов ЦОГ2 по сравнению с плацебо и неселективными НПВП [16]. Возможно, с гипертензивным эффектом несалициловых НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ2, связана острая и хроническая почечная недостаточность [17–20]. В 1989 г. обнаружена взаимосвязь между применением анальгетиков и хроническим заболеванием почек [18]. Отмечалось нарастание риска заболевания почек после длительного ежедневного применения ацетаминофена, но отсутствие такого риска при ежедневном приеме АСК (дозы не приводятся). Изучение взаимосвязи между приемом анальгетиков и необходимостью гемодиализа [19] показало, что лечение этими препаратами оказывает дозозависимый эффект на риск развития конечной стадии заболевания почек. В то же время у АСК такой эффект не обнаружен. Еще одно потенциальное преимущество АСК — отсутствие взаимосвязи с развитием асептического менингита. Впервые асептический менингит, обусловленный приемом НПВП, был описан в 1978 г. [21]. Наиболее часто асептический менингит возникал у молодых женщин, страдающих волчанкой и ранее принимавших НПВП. В течение нескольких часов после возобновления приема НПВП возникают лихорадка, головная боль, ригидность шейных мышц. Обычно это связано с приемом ибупрофе-

на, хотя имеются сообщения о развитии асептического менингита на фоне приема сулиндака, напроксена, толметина и диклофенака [22, 23]. На сегодняшний день отсутствуют сообщения о развитии асептического менингита после применения АСК.

Преимуществами применения АСК являются простое дозирование и контроль уровня лекарственного препарата в крови. Четко установлены дозы АСК в зависимости от планируемого эффекта: для антитромбоцитарного — 81–325 мг/сут, для анальгетического/жаропонижающего — 325–650 мг каждые 4–6 ч. Противовоспалительный эффект отмечается при назначении 3,5–5,4 г в сутки или достижения целевых уровней препарата в крови (150–300 мкг/мл) [24]. Контроль уровня АСК в крови достаточно прост и позволяет легко применять и дозировать ее, в отличие от других НПВП, для которых доза не индивидуализируется, поскольку не может быть определен верхний лимит по уровню в крови. Несмотря на пользу от противовоспалительных свойств АСК, ее назначение связано с риском желудочно-кишечных осложнений, который является самым большим фактором, ограничивающим ее применение. Несалициловые НПВП также вызывают кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После многих попыток ранжировать НПВП по их желудочно-кишечной токсичности был получен смешанный результат, поскольку НПВП не сравнивались в эквивалентных дозах [25]. Индуцированные НПВП желудочно-кишечные осложнения обусловлены главным образом их влиянием на ЦОГ1. Могут наблюдаться локальные желудочно-кишечные повреждения, но центральная роль в патогенезе вызываемых применением НПВП желудочно-кишечных язв отводится подавлению синтеза простагландинов [26, 27]. Подавление выработки простагландина E2 приводит к повышению секреции желудочной кислоты и снижает образование слизистого защитного поверхностного барьера, уменьшая синтез бикарбоната и снижая кровоток в поверхностном слое слизистой оболочки желудка. Как АСК, так и несалициловые НПВП подавляют ЦОГ1, т. е. обладают сходным для всех НПВП потенциалом желудочно-кишечной токсичности. Кроме того, они оказывают неблагоприятное воздействие на почки, АД, ЖКТ, центральную нервную систему и могут индуцировать развитие сердечно-сосудистых событий. В целом уровень простагландинов в эндотелиальных клетках зависит от активности ЦОГ2, в частности при атеросклерозе [28]. Поэтому НПВП, подавляющие ЦОГ2, могут повышать тромбогенез и уменьшать обусловленную простагландинами вазодилатацию. Применение селективных ингибиторов ЦОГ2 вызывает необратимое подавление ЦОГ2 и не влияет на ЦОГ1, что сопровождается тромбогенезом и вазоконстрикцией, повышая, таким образом, риск развития сердечно-сосудистых событий. Этот повышенный риск стал причиной прекращения производства селективного НПВП рофекоксиба в 2004 г. В дальнейшем было сделано заключение о том, что все НПВП, за исключением АСК, могут повышать риск серьезных сердечно-сосудистых событий. АСК обладает продолжительным антитромбоцитарным действием, что нивелирует риск применения других НПВП. Информация о кардиоваскулярной токсичности рофекоксиба оказала определенное влияние на рынок НПВП, врачи с большим вниманием стали относиться к факторам риска, которые необходимо оценивать до назначения НПВП. Были разработаны методические указания по применению НПВП [29].

Влияние АСК на возникновение сердечно-сосудистых нарушений

Исследование	Популяция	Методы	Результат
Z.M. Chen и соавт. [36]	Острый ишемический инсульт (n=40 000)	Метаанализ двух РКИ	Раннее назначение эффективно у больных с ожидаемым острым инсультом
C. Vaigent и соавт. [37]	Первичная (n=95 000; 660 000 пациенто-лет) и вторичная профилактика (n=17 000; 43 000 пациенто-лет) серьезных сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта, сосудистой смерти)	Метаанализ 6 исследований по первичной и 16 по вторичной профилактике	Вторичная профилактика серьезных сосудистых событий эффективна. Значение первичной профилактики, учитывая большие кровотечения, сомнительно

Примечание. РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

Коморбидная сердечно-сосудистая патология при хронических воспалительных заболеваниях, особенно у больных РА, вызывает нарастающую серьезную озабоченность, поскольку является ведущей причиной смерти в среднем у половины из них [30, 31]. Ее возникновение нельзя объяснить только наличием традиционных факторов риска, таких как дислипидемия, гипертензия, курение и недостаточная физическая активность [32].

Антикоагулянтные свойства АСК еще в 40-е годы XX в. были обнаружены американским врачом общей практики L.L. Graven, обратившим внимание на увеличение числа кровотечений у детей, пользовавшихся «аспириновой жвачкой» после тонзиллэктомии. Тогда он начал прописывать АСК людям среднего возраста с избыточной массой тела и сидячим образом жизни, а также больным с ранее перенесенными приступами стенокардии. Пролечив около 8000 больных и не отметив среди них ни одного случая инфаркта миокарда или инсульта, доктор L.L. Graven опубликовал эти результаты с рекомендациями применять АСК как безопасное и эффективное средство предупреждения коронарного тромбоза [33]. Спустя более 30 лет были опубликованы первые систематические данные, подтвердившие, что применение АСК связано с уменьшением частоты инфарктов миокарда и инсультов [34].

После этого Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными веществами США (FDA) рекомендовало назначать АСК индивидам с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий [35]. С тех пор было опубликовано много работ по исследованию стратегии уменьшения сердечно-сосудистого риска, основанной на применении АСК (см. таблицу).

Более трех десятилетий назад польские ученые, изучив частоту коронарной болезни сердца (coronary heart disease) и инфаркта миокарда у 500 больных РА (116 мужчин и 384 женщин), почти 75% из которых в течение нескольких лет ежемесячно принимали 15–50 г АСК, установили:

- отсутствие больших различий в частоте наличия факторов риска коронарной болезни сердца в группе больных РА и в польской популяции сходного возраста;

- по два случая коронарной болезни сердца и инфаркта миокарда у больных РА (они получали АСК нерегулярно и в малых дозах);

- возникновение инфаркта миокарда в группе больных РА в три раза реже, нежели в популяции [38].

Практически в это же время было завершено 25-летнее проспективное наблюдение 209 больных РА, показавшее, что:

- смертность больных РА от сердечно-сосудистых заболеваний была ниже, чем в популяции (коэффициент 0,9);

- продолжительность жизни женщин была на 3 года, а мужчин – на 7 лет короче, нежели в популяции [39].

Финские ученые, изучив все случаи смерти женщин в течение 1989 г., обнаружили, что:

- средний возраст умерших среди больных РА был в среднем на 2,5 года меньше, чем в популяции (соответственно 78,4 и 81,0 года); от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции умерли 53%, в группе РА – 50% больных [40].

Японские авторы наблюдали больных РА между 1958 и 1966 гг., когда основным лечебным препаратом была АСК. Оказалось, что больные РА имели сопоставимую с популяционной частоту сердечно-сосудистой смертности, в том числе от коронарной болезни и инсульта [41].

Таким образом, прослеживается достаточно четкая связь между частотой сердечно-сосудистых событий у больных РА и применением АСК, позволяющая рассматривать возможность создания идеального препарата, обладающего рядом качеств АСК (легкостью контроля ее концентрации, малым влиянием на АД и функцию почек в комбинации с кардиопротективным действием, но без риска развития желудочно-кишечных кровотечений), а пока можно обсудить возврат к АСК (в качестве противовоспалительного препарата) в достаточных дозах и возможность ее комбинации с ингибиторами протонной помпы, особенно у больных ревматическими заболеваниями с сопутствующей артериальной гипертензией, атеросклерозом, патологией почек [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сигидин ЯА, Цветкова ЕС, Бунчук НВ, Муравьев ЮВ. Современные тенденции в фармакотерапии ревматоидного артрита. Терапевтический архив. 1980;1:78–81. [Sigidin YaA, Tsvetkova ES, Bunchuk NV, Murav'ev YuV. Sovremennye tendentsii v farmakoterapii revmatoidnogo artrita. Terapevticheskiy arkhiv. 1980;1:78–81]
2. Астапенко МГ, Пихлак ЭГ. Болезни суставов. Москва: Медицина; 1966. 378 с. [Astapenko MG, Pikhlak EG. Bolezni sustavov. Moscow: Meditsina; 1966. 378 p.]
3. Насонова ВА, Сигидин ЯА (СССР), Трнавский К, Выкидал М (ЧССР). Фармакотерапия в ревматологии. Москва: Медицина; 1976. 276 с. [Nasonova VA, Sigidin YaA (SSSR), Trnavskiy K, Vykidal M (ChSSR). Farmakoterapiya v revmatologii. Moscow: Meditsina; 1976. 276 p.]
4. Насонова ВА, Сигидин ЯА. Патогенетическая терапия ревматических заболеваний. АМН СССР. Москва: Медицина; 1985. 288 с. [Nasonova VA, Sigidin YaA. Patogeneticheskaya terapiya revmaticheskikh zabolevaniy. AMN SSSR. Moscow: Meditsina; 1985. 288 p.]
5. Насонова ВА, Астапенко МГ. Клиническая ревматология: Руководство для врачей. АМН СССР. Москва; 1989. 592 с. [Nasonova VA, Astapenko MG. Klinicheskaya revmatologiya: na; 1976. 276 с. [Nasonova VA, Sigidin YaA (SSSR), Trnavskiy K, Vykidal M (ChSSR). Farmakoterapiya v revmatologii. Moscow: Meditsina; 1976. 276 p.]

- Rukovodstvo dlya vrachev. AMN SSSR. Moscow; 1989. 592 p.]
6. Справочник по ревматологии. Под ред. Насоновой ВА; сост Сигидин ЯА. 2-е изд., перераб. и доп. Ленинград: Медицина; 1983. 240 с. [Spravochnik po revmatologii. Nasonova VA, editor; sost Sigidin YaA. 2-e izd., pererab. i dop. Leningrad: Meditsina; 1983. 240 p.]
 7. Ревматические болезни. Руководство для врачей. Под ред. Насоновой ВА, Бунчука НВ. Москва: Медицина; 1997. 520 с. [Revmaticheskie bolezni. Rukovodstvo dlya vrachev. Nasonova VA, Bunchuk NV, editors. Moscow: Meditsina; 1997. 520 p.]
 8. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Насонова ЕЛ. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii. Nasonov EL, editor. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
 9. Douthwaite AH, Lintott SAM. Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet*. 1983;2:1222–5.
 10. Kurth T, Hennekens CH, Stürmer T et al. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1903–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Farchinte.165.16.1903>
 11. Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):294–312. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2008.08.001](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.001). Epub 2008 Sep 27
 12. Pope J, Anderson J, Felson D. Metaanalysis of effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993;153:477–84.
 13. Johnson A, Nguyen T, Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289–300. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326%2F0003-4819-121-4-199408150-00011>.
 14. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2204–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Farchinte.162.19.2204>.
 15. Forman J, Rimm E, Curhan G. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):394. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Farchinte.167.4.394>.
 16. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005;165(5):490–6. Epub 2005 Feb 14.
 17. Schneider V, Levesque L, Zhang B et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population based nested case-control analysis. *Am J Epidemiol*. 2006;164(9):881–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093%2Faje%2F164.9.881>. Epub 2006 Sep 27.
 18. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR et al. Analgesic use and chronic renal disease. *New Engl J Med*. 1989;320(19):1238–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM198905113201903>.
 19. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med*. 1994;331(25):1675–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056%2FNEJM199412223312502>.
 20. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low salt diet. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):1–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326%2F0003-4819-133-1-200007040-00002>.
 21. Widener HL, Littman BH. Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 1978;239(11):1062–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001%2Fjama.1978.03280380062020>.
 22. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arch Intern Med*. 1991;151:1309–13.
 23. Ostensen M, Villiger PM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:135–9.
 24. Furst D, Munster T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, and drugs used in gout. In: Katzung B. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. 596–620 p.
 25. Laporte JR, Carne X, Vidal X. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal antiinflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*. 1991;337:85–9.
 26. Simon LS, Goodman T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity. *Bull Rheum Dis*. 1995;44:1–5.
 27. Miller SB. Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(1):37–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.semarthrit.2006.03.005>.
 28. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109(17):2068–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161%2F01.CIR.00001127578.21885.3E>.
 29. Rahme E, Roussy JP, Lafrance JP et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: is there a change in patient risk profile after withdrawal of rofecoxib? *J Rheumatol*. 2011;38(2):195–202. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899%2Fjrheum.100332>.
 30. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):54–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.10705>.
 31. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1234–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2F1529-0131%28200106%2944%3A6%3C1234%3A%3AAID-ART213%3E3.0.CO%3B2-R>.
 32. del Rincon ID, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2F1529-0131%28200112%2944%3A12%3C2737%3A%3AAID-ART460%3E3.0.CO%3B2-%23>.
 33. Craven LL. Experiences with aspirin (acetylsalicylic acid) in the non-specific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J*. 1953;75(1):38–44.
 34. Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J*. 1974;1(5905):436–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.1.5905.436>.
 35. Hawkey CJ. COX-2 chronology. *Gut*. 2005;54(11):1509–14. <http://dx.doi.org/10.1136%2Fgut.2005.065003>.
 36. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240–9.
 37. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–60.
 38. Czaplicki S, Gietka J, Sulek K. The frequency of coronary heart disease and myocardial infarction in rheumatoid arthritis patients. *Cor Vasa*. 1978;20(4):249–54.
 39. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol*. 1984;11:158–61.
 40. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1065–7.
 41. Yakoda M, Oiva H, Kasagi F et al. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1451–5.
 42. Tiliakos AM, Conn DL. Aspirin: antiinflammatory drug of choice in 2011? *J Rheumatol*. 2011;38(2):185–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899%2Fjrheum.100801>.