

А.В. ПАНОВ, д.м.н., профессор, Э.В. КУЛЕШОВА

Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВСЕ ЛИ ОЧЕВИДНО?

В обзоре приводятся данные о результатах клинических исследований и метаанализов, свидетельствующих об эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК) при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний – улучшении прогноза больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), лиц с текущим ОИМ, инсультом и стабильной ИБС. Снижение риска наиболее существенно для нефатальных событий и менее значительно для сердечно-сосудистой смертности. Вместе с тем предметом дискуссии до настоящего времени остаются показания для использования препаратов АСК у лиц без установленной сердечно-сосудистой патологии, поскольку трактовка имеющихся данных об эффекте АСК при первичной профилактике достаточно сложна, а при длительном приеме препарата существует риск развития геморрагических осложнений. Приводятся рекомендации рабочей группы по тромбозу Европейского общества кардиологов и Американской диабетической ассоциации, в которых применение АСК для первичной профилактики считается обоснованным лишь у больных с высоким кардиоваскулярным риском. Обсуждаются вопросы безопасности при терапии АСК и возможности профилактики желудочно-кишечных кровотечений.

Ключевые слова:

ацетилсалициловая кислота
первичная и вторичная профилактика
сердечно-сосудистых заболеваний

Одними из наиболее опасных следствий атеросклеротического поражения артериального русла являются тромботические осложнения, которые приводят к развитию инфаркта миокарда, инсульта и способствуют наступлению преждевременной смерти. В связи с этим профилактика атеротромботических осложнений является актуальной задачей современной кардиологии.

Использование антиагрегантов (при отсутствии противопоказаний) является обязательным звеном профилактики атеротромботических осложнений. Наиболее распространенным средством для профилактики сердечно-сосудистых осложнений является ацетилсалициловая кислота (АСК) – наиболее старый и известный антиагрегант. Механизм его действия обусловлен необратимой блокадой циклооксигеназы-1 тромбоцитов (ЦОГ-1), что приводит к уменьшению образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей ПГГ₂ и ПГН₂ – предшественников тромбоксана А₂ (ТхА₂) и подавлению синтеза ТхА₂ – мощного индуктора агрегации тромбоцитов и стимулятора вазоконстрикторных реакций. Блокада

синтеза ТхА₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7–10 дней) [1, 2].

В настоящее время АСК относится к наиболее широко применяемым препаратам во всем мире. Важнейшей сферой его применения является профилактика сердечно-сосудистых осложнений.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ АСК ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

По данным одного из первых крупных метаанализов Antiplatelet Trialists Collaboration (1994), включавшего более 50 исследований у 100 тыс. человек, было установлено, что применение АСК у пациентов с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) снижает риск сосудистой смерти на 15%, а несмертельных сосудистых осложнений – на 30% [3]. Последующие исследования и метаанализ полученных данных подтвердили благоприятное влияние АСК на прогноз больных ССЗ.

В 2002 г. был опубликован метаанализ результатов 287 исследований по вторичной профилактике ССЗ с применением антиагрегантов: АСК в виде монотерапии в дозах менее или равных 75 мг и более 75 мг и в сочетаниях с клопидогрелем, дипиридамолом, блокаторами IIb/IIIa [4].

Исследования включали 135 000 больных высокого риска – перенесших ранее инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), лиц

с текущим ОИМ или инсультом и с другими состояниями, включая стабильную ИБС. Оценивались твердые конечные точки: нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Средняя продолжительность терапии антиагрегантами составила 27 мес. Назначение этих препаратов способствовало статистически значимому снижению вероятности повторного нефатального ИМ (с 6,5% в контрольной группе до 4,7% в группе лечения антиагрегантами, $p < 0,0001$), нефатального инсульта (с 1,4 до 0,9%, $p = 0,002$), сердечно-сосудистой смерти (с 10,3 до 9,2%, $p = 0,0006$).

Одними из наиболее опасных следствий атеросклеротического поражения артериального русла являются тромботические осложнения, которые приводят к развитию инфаркта миокарда, инсульта и способствуют наступлению преждевременной смерти

Снижение риска серьезных ССО на 1 000 леченных больных при длительности лечения от 26 до 34 мес. составило 33% после перенесенного ИМ, 27% – после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА), 23% у пациентов с высоким риском тромбоза.

В абсолютных цифрах число предотвращенных серьезных сосудистых событий составляло 36 на 1 000 леченных в течение 2 лет среди больных, перенесших ИМ, инсульт или ТИА. У больных с острым ИМ терапия АСК в течение месяца позволяла предотвратить 38 эпизодов на 1 000 больных ($<0,0001$), а среди пациентов с острым инсультом – у 36 при терапии в течение 29 мес. ($<0,0001$). Снижение риска было наиболее существенно для нефатальных событий и менее значимо для сердечно-сосудистой смертности.

Единственным исследованием, которое продемонстрировало значимое снижение летальности больных ИМ, леченных АСК, явилось исследование ISIS-2 [5]. Метаанализ, проведенный 7 лет спустя [6], в целом подтвердил результаты предыдущих исследований: на фоне терапии АСК отмечается абсолютное снижение больших сосудистых событий (6,7 против 8,2% в год, $p < 0,0001$), с незначительным увеличением геморрагических инсультов, но значимым снижением общего числа инсультов (2,08 против 2,54% в год, $p = 0,002$) и коронарных событий (4,3 против 5,3% в год, $p < 0,0001$).

Эффективность АСК при вторичной профилактике не зависела от клинических форм ИБС: острый ИМ, нестабильная стенокардия или стабильно протекающая ИБС.

В исследовании SAPAT (The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) [7] снижение риска больших сердечно-сосудистых эпизодов наблюдалось статистически значимо как у больных нестабильной стенокардией (- 46% , $p < 0,0001$), лиц, перенесших ЧКВ (- 53%, $p < 0,0002$), так и у пациентов со стабильной стенокардией (- 33% , $p = 0,0004$).

Было доказано, что оптимальное соотношение риск/улучшение наблюдается при использовании АСК в дозах 75–150 мг/сут, а увеличение дозы свыше этих величин не приводит к улучшению результатов, но способствует развитию осложнений [8, 9].

Таким образом, применение АСК в виде монотерапии или в комбинации с антиагрегантами иного механизма действия, в первую очередь блокаторами P2Y₁₂-рецепторов, в настоящее время имеет убедительные доказательства эффективности и является стандартом для вторичной профилактики у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и других артерий [10–14].

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ

Если значение АСК для вторичной профилактики сомнений не вызывает, то ценность ее применения у лиц без клинических проявлений ССЗ (без установленного ССЗ) в целях первичной профилактики менее ясна. В последние несколько лет проблема улучшения прогноза и риск применения АСК для первичной профилактики у больных умеренного риска ССЗ активно обсуждается.

Метаанализ первых 6 исследований по применению АСК для первичной профилактики в общей популяции с участием 95 тыс. больных пациентов, выполненный Anti-Thrombotic Trialists Collaboration в 2009 г. [6] с использованием индивидуальных данных показал, что АСК снижает риск сосудистых событий на 12% (ОР 0,88 [95% ДИ 0,82–0,94]), хотя изменение статистически незначимо. Наиболее отчетливое влияние АСК оказывал на нефатальный ИМ и минимальное – на смерть, связанную с ИБС или инсультом (ОР 0,95 [95% ДИ 0,78–1,15]). При этом эффективность терапии была тесно связана с категорией риска ССЗ.

При лечении 1 000 больных низкого риска (10-летний риск ИБС 5%) терапия АСК предупреждала 6 случаев ИМ. У больных умеренного (10-летний риск ИБС 15%) и высокого риска (10-летний риск ИБС 25%) прием АСК предотвращал 19 и 31 случай ИМ соответственно. Терапия АСК существенно не влияла на развитие инсульта, а также на летальность, предупреждая от 0 до 6 случаев смерти на 1 000 больных, леченных АСК в течение 10 лет.

Использование антиагрегантов (при отсутствии противопоказаний) является обязательным звеном профилактики атеротромботических осложнений. Наиболее распространенным средством для профилактики сердечно-сосудистых осложнений является ацетилсалициловая кислота

Всего же эффективность АСК в первичной профилактике изучалась в 9 исследованиях [14–22]. В эти исследования было включено более 10 000 участников, средняя длительность наблюдения составила около 6 лет. За это время развились около 4 000 больших сосудистых эпизо-

дов. Общая смертность при терапии АСК (но не связанная с сердечно-сосудистыми причинами) снижалась, хотя статистически не значимо: ОР – 0,94 (ДИ 0,88–1,00).

В недавнем исследовании JPPP (Japanese Primary Prevention Project) [24] было показано, что терапия АСК у больных высокого риска снижала риск развития нефатального ИМ на 47% (ОР = 0,53; ДИ 0,31–0,91, $p = 0,02$), а также значимо уменьшала частоту транзиторных ишемических атак (ОР 0,57, $p = 0,04$), хотя отсутствовало влияние на комбинированную конечную точку, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и инфаркт.

По данным одного из первых крупных метаанализов *Antiplatelet Trialists Collaboration* (1994), включавшего более 50 исследований у 100 тыс. человек, применение АСК у пациентов с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний снижает риск сосудистой смерти на 15%, а несмертельных сосудистых осложнений – на 30%

В то же время в систематизированном обзоре по применению АСК у больных с бессимптомным поражением периферических артерий [25] отмечали отсутствие существенного влияния АСК на общую и сердечно-сосудистую летальность, ИМ и инсульт у лиц с бессимптомным периферическим атеросклерозом.

В 1989 и 2005 гг. были описаны половые различия в эффективности АСК при первичной профилактике. По данным исследования Physicians' Health Study, у мужчин существенно снижался риск ИМ, но эффект в отношении инсульта был менее значимым [26]. В противоположность этому в Women's Health Study применение АСК значимо снижало риск инсульта у женщин, но мало влияло на осложнения ИБС [27]. С учетом этих данных, рекомендации 2009 г. по применению АСК у мужчин и женщин отличались у мужчин и женщин [28].

В то же время метаанализ Baigent C. с соавт. 2009 г. [6] и дополнительный анализ Perk J. с соавт. 2012 г. [29, 30] подобные различия не подтвердил, и на сегодняшний день Рабочая группа по изучению тромбоза Европейского общества кардиологов не делает гендерных различий в рекомендациях по первичной профилактике [31].

Трактовка данных об эффекте АСК при первичной профилактике достаточно сложна, поскольку исследования весьма разнородны по составу больных, применяемым дозировкам и конечным точкам. Неслучайно то, что в рекомендациях медицинских сообществ имеются существенные различия (что связано с используемыми доказательствами и временем публикаций) [32].

Недавний Кокрановский обзор по фармакологической профилактике сердечно-сосудистых событий у больных с аневризмой брюшной аорты [33] вообще не включал исследования с антиагрегантами, потому что ни одно из исследований, по мнению авторов, не смогло бы пройти этап оценки качества.

После изучения результатов РКИ, посвященных применению АСК для первичной профилактики, FDA заключила, что имеющиеся данные не поддерживают применение АСК как средства профилактики у лиц, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний и не переносивших коронарных эпизодов или инсультов. У этих лиц польза не установлена, однако существует риск опасных желудочно-кишечных или интракраниальных кровотечений [34].

Минусом исследований по первичной профилактике АСК является также то, что риск кровотечений повышался пропорционально риску сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, снижение риска ИМ было почти уравновешено увеличением случаев кровотечений среди больных всех категорий риска [31].

Вместе с тем суммарные данные свидетельствуют о том, что прием АСК больными низкого сердечно-сосудистого риска все же снижает вероятность развития инфаркта миокарда, но степень снижения невелика (17–18%), кроме того, АСК не оказывает значимого влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность (снижение на 6%). Для предотвращения одного ИМ необходимо пролечить в течение 1 года около 2 000 пациентов с низким исходным риском развития ССЗ, а для одного случая смерти (от любой причины) – свыше 3 000 человек [35].

Очевидно, основным фактором, определяющим назначение АСК, является сердечно-сосудистый риск, для расчета которого могут быть использованы общеизвестные шкалы (SCORE, Фремингемская шкала). Еще одним обстоятельством может быть прием статинов, которые используются у больных высокого сердечно-сосудистого риска, и чей эффект может превосходить эффект АСК.

В настоящее время в меморандуме рабочей группы по тромбозу Европейского общества кардиологов (*Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis*) [31] предлагается:

■ использовать АСК для первичной профилактики ИМ и других атеротромботических осложнений у лиц обоего пола на основании оценки индивидуального кардиоваскулярного риска (Класс рекомендаций: I, уровень доказанности: B);

■ применять АСК для первичной профилактики ССЗ у лиц обоего пола при уровне риска больших СС событий (смерть, ИМ, инсульт) более 2 на 100 человек/лет, что соответствует 10-летнему риску по шкале SCORE от 7 до 10%, при условии, что у них нет очевидной причины, повышающей вероятность кровотечения (ЖК кровотечения ранее, язвенная болезнь, одновременное применение других медикаментов, повышающих риск кровотечений) (Класс рекомендаций: II а, уровень доказанности: B).

Особую проблему представляют вопросы первичной профилактики у больных сахарным диабетом. Известно, что нарушения, свойственные этому заболеванию, играют существенную роль в развитии атеротромботических осложнений [36]. У больных сахарным диабетом риск сердечно-сосудистых осложнений в 2–4 раза выше, чем у лиц того же возраста и пола, не страдающих диабетом [37, 38].

Вместе с тем и у этой категории больных эффективность АСК в первичной профилактике не была доказана.

Три рандомизированных клинических исследования проводились среди больных СД: ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) [39], POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial) [40], JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes) [41]. Во всех трех исследованиях не было обнаружено снижения частоты ИМ, инсульта и смерти от ССЗ.

В метаанализ Pignone М. с соавт. [37], кроме упомянутых, были включены и результаты 6 других исследований, в которых больные СД представляли одну из подгрупп. Было установлено, что прием АСК ассоциируется с незначимым (9%) снижением риска коронарных событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,79–1,05) и 15%-ным снижением риска инсульта (ОР 0,85; 95% ДИ 0,66–1,11). Подобные результаты были получены тремя другими группами исследователей [42–44].

Учитывая в целом негативные данные указанных исследований, можно было бы предполагать, что АСК менее эффективен у больных с диабетом, однако метаанализ с использованием индивидуальных данных пациентов, проведенный АТТ Collaboration, показал, что эффект АСК одинаков у больных с СД и без СД: ОР составил 0,88 [95% ДИ: 0,67–1,15] и 0,87 [95% ДИ: 0,79–0,96] соответственно [6].

Применение АСК в виде монотерапии или в комбинации с антиагрегантами иного механизма действия, в первую очередь блокаторами P2Y₁₂-рецепторов, имеет убедительные доказательства эффективности и является стандартом для вторичной профилактики у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и других артерий

Основываясь на современных принципах оценки риска, Американская диабетическая ассоциация (ADA) [45] в 2015 г. определяет показания для применения антиагрегантов для первичной профилактики у больных сахарным диабетом следующим образом:

■ АСК в дозах 75–150 мг может рассматриваться при СД 1-го и 2-го типа у лиц с высоким СС риском (10-летний риск сердечно-сосудистых событий более 10%) (уровень доказанности С – недостаточно контролируемые или неконтролируемые исследования; рандомизированные исследования с методологическими дефектами; наблюдательные исследования с высокой потенциальной возможностью тенденциозной трактовки данных и другие ограничения; доказательства, полученные из описания случаев; противоречивые данные с весом доказательств, подтверждающих рекомендацию);

■ на основании клинического решения АСК может рассматриваться у мужчин моложе 50 лет и у женщин моложе 60 лет с множественными факторами риска – 10-лет-

ний риск сердечно-сосудистых событий 5–10% (уровень доказанности Е – согласованное мнение экспертов или клинический опыт).

Новые данные о значении АСК для первичной профилактики ССЗ у больных сахарным диабетом в современных условиях, когда на первое место выходит применение статинов, дадут новые исследования: ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) [46], ENVISION (Aspirin for the Prevention of Cognitive Decline in the Elderly: A Neuro-Vascular IB imaging Study) [47] как субисследование ASPREE, ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for CV Events Prevention Trial in Diabetes) [48], ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [49], ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) [50].

Эти исследования по оценке эффективности и безопасности АСК в дозе 100 мг против плацебо (или отсутствия АСК), включающие более 60 тыс. человек без проявлений ССЗ, предназначены для того, чтобы заполнить пробелы, связанные с организацией прежних РКИ, посвященных первичной профилактике. В прежние РКИ в большинстве случаев включались лица с низким риском коронарных событий (менее 1% в год), в текущие – с более высоким расчетным риском: коронарным – 1–2% в год или общим кардиоваскулярным около 3%. Первичные конечные точки будут включать смерть от сосудистых причин, нефатальный ИМ и инсульт против больших кровотечений и других негативных явлений. Длительность наблюдения будет составлять от 4 до 7,5 лет или достижения необходимого числа обусловленных явлений.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ТЕРАПИИ АСК

Наиболее частым побочным эффектом при терапии АСК являются кровотечения. АСК при постоянном приеме в течение 5 лет повышает риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 1,5–2 раза [51], и можно ожидать 3 дополнительных случая серьезных желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) на 1 000 больных.

Частота больших (определяемых как кровотечения, требующие гемотранфузии или приводящие к смерти) желудочно-кишечных (ЖК) и экстракраниальных кровотечений увеличивается почти вдвое (0,10% в год против 0,07% в год; ОР: 1,54 [95% ДИ: 1,30–1,82], $p < 0,0001$). Смертность от желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) составляет 15,3 случая на 100 тыс. пациентов (0,0153%), принимающих АСК или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) по сравнению с 0,19%-ной смертностью от ССЗ у лиц, не принимавших АСК [6].

При этом факторы риска ИБС одновременно являются факторами риска кровотечений. Риск кровотечений наиболее высок у лиц высокого 10-летнего СС риска. По сравнению с плацебо у лиц этой категории из 1 000 получающих АСК, кровотечение возникнет у 22, тогда как из 1 000 больных низкой степени риска – у 4 [12].

Риск кровотечений более тесно связан с дозой препарата, чем с длительностью его приема [53]. The Anti-

thrombotic Trialists заключают, что АСК в дозах 75–325 мг также эффективен, как и в очень высоких дозах, но реже вызывает побочные эффекты [52]. Это мнение было подтверждено результатами наблюдения за больными, получающими двойную антитромбоцитарную терапию – АСК + клопидогрел в исследованиях CURRENT OASIS 7 и CURE [54, 55].

Оптимальная доза АСК для вторичной профилактики в диапазоне 75–325 мг не установлена, что особенно важно при проведении двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших ОКС [56].

Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца рекомендуют в качестве поддерживающей терапии после ЧКВ у больных ОКС с подъемом сегмента ST отдавать предпочтение дозе 81 мг/сут [57].

В недавнем исследовании Japanese Primary Prevention Project терапия АСК у больных высокого риска снижала риск развития нефатального ИМ на 47%, а также значимо уменьшала частоту транзиторных ишемических атак, хотя отсутствовало влияние на комбинированную конечную точку, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и инфаркт

АСК также увеличивает риск геморрагических инсультов. АТТ Collaboration сообщало о значимом увеличении случаев геморрагического инсульта при антиагрегантной терапии на 22% [4]. Это означает, что из 10 000 больных, леченных АСК, у 12 может развиваться геморрагический инсульт [58].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенные поражения и диспептические симптомы) при терапии АСК связывают главным образом с угнетением функции простагландинов и, как следствие, ухудшением секреции слизи и бикарбонатов и кровотока в слизистых оболочках.

К факторам риска возникновения гастропатий относятся пожилой возраст, язвенная болезнь желудка в анамнезе, прием других нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, *Helicobacter pylori*, почечная и печеночная недостаточность. Частота кровотечений выше у пациентов в возрасте 70 лет и старше, ЖК кровотечения независимо связаны с заболеваемостью и ишемическими осложнениями у больных ОКС [59].

Поражение верхних отделов ЖКТ широко распространено среди больных ИБС. В ФМИЦ им. В.А. Алмазова нами был обследован 71 больной (49 мужчин в возрасте от 61 до 66 лет (медиана – 63 года); 22 женщины в возрасте от 67 до 73 лет (медиана 70 лет), у 39 из которых (55%) имеются показания к ЧКВ или АКШ, а у 32 (45%) была стабильная ИБС.

На догоспитальном этапе 55 больных получали АСК в виде монотерапии или в составе двойной антитромбоцитарной терапии – АСК + клопидогрел (20 человек –

28,1%), 3 больных (4,2%) – принимали клопидогрел. Шесть человек принимали НПВС в связи с сопутствующей патологией, трое больных – варфарин в связи с фибрилляцией предсердий.

При анализе данных ФГДС у всех больных было выявлено поражение верхних отделов ЖКТ. Лидирующее место занимало поражение слизистой оболочки желудка в виде поверхностного у 41 человека (58%), в т. ч. у 25 (35%) – эрозивного гастрита, у 15 (21%) обнаружено поражение слизистой пищевода в виде гастроэзофагеального рефлюкса или эрозивного поражения, у 11 – язвенная болезнь 12-перстной кишки (15,5%) и желудка – у 4 пациентов (5,6%).

Современные клинические рекомендации советуют назначать антиагреганты вместе с ИПП пациентам с язвенным анамнезом, а также пациентам, которые имеют более одного фактора риска кровотечения (возраст старше 60 лет, одновременное назначение кортикостероидов, клинические признаки диспепсии) [60].

Одним из возможных путей, направленных на улучшение переносимости АСК, является снижение риска повреждения слизистой оболочки желудка путем использования новых буферных форм АСК, к которым относится препарат Кардиомагнил. Кардиомагнил выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой и содержащих 75/15,2 мг ацетилсалициловой кислоты и магния гидроксида или 150/30,39 мг ацетилсалициловой кислоты и магния гидроксида соответственно. Гидроксид магния защищает слизистые оболочки ЖКТ, что уменьшает риск развития побочных эффектов. При изучении антиагрегантной эффективности Кардиомагнила Н.В. Ломакин с соавт. обнаружили, что препарат вызывает более выраженное снижение агрегационной активности тромбоцитов и снижает уровень тромбосана В2 по сравнению с кишечнорастворимой формой ацетилсалициловой кислоты [61].

Основным фактором, определяющим назначение АСК, является сердечно-сосудистый риск, для расчета которого могут быть использованы общеизвестные шкалы (SCORE, Фремингемская шкала)

Следует сказать, что в связи с активным применением АСК, несмотря на его несомненно положительную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, в литературе последних лет все чаще стал обсуждаться вопрос о том, что у значительного числа больных АСК назначается без достаточных оснований. В 2014 г. Комиссия по контролю за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) выпустила обращение с призывом против всеобщего использования АСК для первичной профилактики инфаркта и инсульта [62]. Опубликованный в 2015 г. анализ данных регистра PINNACLE (National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence Registry) [63] показал, что из 68,808 больных, которым АСК был назначен по показанию «первичная

профилактика», частота необоснованного назначения составляла 11,6% (7,972 из 68,808). Почти 12 человек из 100 получали АСК для первичной профилактики без достаточных оснований, поскольку у этих больных 10-летний риск ССЗ был менее 6%. При этом частота необоснованного назначения АСК колебалась в пределах от 0 до 71,8% (медиана – 10,1%).

Таким образом, АСК является одним из важнейших медикаментозных средств для профилактики и лечения атеротромбоза и связанных с ним серьезных осложне-

ний. АСК рассматривается как «золотой стандарт» для тестирования новых антиагрегантных препаратов. Вместе с тем все более широкое использование анти-тромбоцитарных средств, а также их комбинаций требует уточнения категорий больных, у которых соотношение пользы и риска при первичной профилактике ССЗ будет оптимальным, определения оптимальных доз препарата при вторичной профилактике и оценки значимости АСК в условиях интенсивной гипополипидемической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Vane JR Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drug. *Nature* (New Biol) 1971; 231: 232-235.
- Smith JH, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* (New Biol) 1971; 231: 235-237.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. Jan 12 2002; 324: 71-86.
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988; 2: 349-360.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
- Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992; 340: 1421-1425.
- Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011; 124: 2458-2473.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(4): 585-667.
- Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of updated NICE guidance *BMJ* 2013; 347: f6544.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, 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; 141(2)(Suppl (2suppl)): 48S-52S.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
- Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313-6.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-304.
- Primary Prevention Project Investigators. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
- 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.
- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233-41.
- 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.
- Bartolucci AA, Tenders M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1796-801.
- Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-9.
- Berger JS, Lala A, Krantz MJ, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011; 162: 115-24, e2.
- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 209-16.
- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014; 312: 2510-2520.
- Jones WS, Schmit KM, Vemulapalli S, et al. Treatment Strategies for Patients With Peripheral Artery Disease. Rockville, MD: 2013.
- 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(3): 129-35.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352(13): 1293-304.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease.
- Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701.
- Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention. A Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis JACC 2014; 6 4: 319-327.
- Matthys F, De Backer T, De Backer G, Vander Stichele R. Review of guidelines on primary prevention of cardiovascular disease with aspirin: how much evidence is needed to turn a tanker? *European Journal of Preventive Cardiology* 2014, Vol. 21(3) 354-365.
- Robertson L, Atallah E, Stansby G. Pharmacological treatment of vascular risk factors for reducing mortality and cardiovascular events in patients with abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD010447.
- US Food and Drug Administration. Use of aspirin for primary prevention of heart attack and stroke. May 2, 2014.
- Patrino C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart Journal* (2013) 34, 3403-3411.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD (The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart Journ* (2013) 34, 3035-3087.

Полный список литературы
вы можете запросить в редакции.