# Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты

Воробьева Н.М.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным средством, но наиболее востребована она в клинической практике как антитромботический препарат для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ежедневно в мире приблизительно 50 млн человек принимают АСК для лечения и профилактики ССЗ [1]. Необходимость назначения АСК лицам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений или уже имеющим какое-либо ССЗ сомнений не вызывает. В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность АСК в предупреждении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и осложнений у больных с острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом, стабильной стенокардией, атеросклерозом периферических артерий, а также в первичной профилактике ССЗ у лиц с высоким риском. Установлено, что длительная терапия АСК у этой категории пациентов снижает ежегодный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт и сердечно-сосудистая смерть, примерно на 25% [2]. В абсолютных числах такое уменьшение риска соответствует предотвращению 10–20 нефатальных неблагоприятных событий на 1000 человек в год и несколько меньшему, но, тем не менее, значимому снижению летальности.

Однако ценой столь эффективного применения АСК является повышение риска кровотечений. Было показано, что регулярный прием АСК приводит к 2–4 серьезным кровотечениям из ЖКТ и вызывает до 2 случаев геморрагического инсульта на 1000 пролеченных пациентов в течение 5 лет. Тем не менее, при использовании АСК для вторичной профилактики (особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда) преимущества антитромботической терапии существенно превышают риск кровотечений.

В отношении первичной профилактики ССЗ позиции АСК не столь однозначны. Эффективность терапии АСК возрастает пропорционально увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений, являясь наиболее очевидной у лиц с высоким риском. У лиц без ССЗ, имеющих низкий или средний риск развития сердечно-сосудистых осложнений, эффект АСК значительно менее выражен, чем при высоком риске или использовании АСК с целью вторичной профилактики при практически таком же риске кровотечений. Кроме того, эффект АСК неодинаков у мужчин и женщин, а также зависит от возраста. Также до конца не ясно, насколько эффективно и безопасно назначать АСК пожилым людям (особенно старше 80 лет) и больным сахарным диабетом (СД) без ССЗ. Для уточнения целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики ССЗ был выполнен ряд рандомизированных контролируемых исследований. Внастоящеевремяизвестнырезультаты6 такихисследований: British Doctors’ Study (BDТ), US Physicians’ Health Study (PHS), Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT), Primary Prevention Project (PPP) иWomen’s Health Study (WHS). Рассмотрим данные исследования подробно.

Исследование BDT [3] было проведено в Великобритании среди 5139 здоровых врачей-мужчин, подавляющее большинство (85,9%) из которых были моложе 70 лет. Две трети (n=3429) участников были рандомизированы к приему обычной (растворимой) формы АСК в дозе 500 мг/сут; в дальнейшем часть испытуемых перешли на прием кишечнорастворимой формы АСК в дозе 300 мг/сут. Одной трети (n=1710) участников было предписано избегать приема АСК и АСК-содержащих продуктов (исследование не являлось плацебо-контролируемым). Длительность наблюдения в среднем составила 5,6 года. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии влияния АСК на общую и сердечно-сосудистую смертность. Несмотря на то, что в группе АСК общая смертность оказалась на 10% ниже по сравнению с контрольной группой, это различие не было статистически значимым и, к тому же, было достигнуто за счет уменьшения летальности не от инфаркта миокарда и инсульта, а от других причин. Частота фатальных и нефатальных инфарктов миокарда также была практически одинаковой у принимавших и не принимавших АСК. Однако в группе АСК наблюдали 50% снижение частоты транзиторных ишемических атак, но при этом была тенденция к увеличению частоты нефатальных инсультов.

Исследование PHS [4] было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. В нем принимали участие врачи-мужчины в возрасте 45–73 лет (n=22 071) из США. Половина (n=11 037) испытуемых были рандомизированы в группу АСК (325 мг через день), остальные участники (n=11 034) – в группу плацебо. Продолжительность наблюдения составила 5 лет. В группе АСК было отмечено снижение риска развития инфаркта миокарда на 44% [относительный риск (ОР) 0,56; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,70; р<0,00001]. При этом прием АСК не оказал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность (ОР для АСК 0,96; 95% ДИ 0,60–1,54). Среди принимавших АСК выявлена более высокая, чем в группе плацебо, частота инсульта. Небольшое увеличение риска инсульта в группе АСК, тем не менее, не было статистически значимым. Эта тенденция была отмечена, прежде всего, в подгруппе лиц с геморрагическим инсультом (ОР 2,14; 95% ДИ 0,96–4,77; р=0,06). Анализ подгрупп показал, что снижение риска инфаркта миокарда было значительным только среди испытуемых старше 50 лет. АСК была эффективна вне зависимости от уровня холестерина в крови, но наибольшее снижение риска инфаркта миокарда отмечено при низком его содержании (менее 160 мг/дл).

Таким образом, в этом исследовании продемонстрировано значительное снижение риска развития инфаркта миокарда на фоне приема АСК, однако ее влияния на сердечно-сосудистую смертность и риск инсульта определено не было.

В исследовании TPT [5] участвовали 5085 мужчин с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) в возрасте 45–69 лет из 108 медицинских центров Великобритании. Риск развития ИБС рассчитывали на основании анализа факторов риска, таких как курение и отягощенный наследственный анамнез по ИБС, а также некоторых клинических и лабораторных показателей (индекс массы тела, цифры артериального давления (АД), содержание в крови холестерина и фибриногена, активность VII фактора свертывания крови). Необходимо отметить, что в этом исследовании риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был выше, чем в других испытаниях по первичной профилактике, и составлял 1,71% в год (в сравнении с PHS и BDT, в которых значения ежегодного риска составляли 0,67 и 1,34% соответственно). Все пациенты были рандомизированы в 4 группы: монотерапия АСК (n=1268), монотерапия варфарином (n=1268), комбинированная терапия АСК и варфарином (n=1277) и плацебо (n=1272). АСК использовали в дозе 75 мг/сут.

Монотерапия варфарином (среднее значение международного нормализованного отношения за весь период лечения составило 1,47) снижала частоту комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда) на 21% (95% ДИ 4–35, p=0,02), в основном за счет уменьшения частоты фатальных событий на 39% (95% ДИ 15–57, p=0,003). В целом монотерапия варфарином привела к снижению смертности от всех причин на 17% (95% ДИ 1–30, p=0,04). Монотерапия АСК была так же эффективна, как и монотерапия варфарином, и способствовала уменьшению частоты комбинированной конечной точки на 20% (95% ДИ 1–35, p=0,04), но, в отличие от варфарина, из-за снижения частоты нефатальных событий на 32% (95% ДИ 12–48, p=0,004). Абсолютное снижение риска развития неблагоприятных событий составило 2,3 на 1000 пациентов в год на фоне монотерапии АСК и 2,6 – на фоне монотерапии варфарином. При этом монотерапия как варфарином, так и АСК не оказывала влияния на частоту инсультов. Комбинированная терапия варфарином и АСК оказалась эффективнее монотерапии и уменьшала частоту неблагоприятных событий на 34% (95% ДИ 11–51, p=0,006) по сравнению с плацебо, но сопровождалась увеличением частоты внутричерепных кровоизлияний и инсультов со смертельным исходом.

На основании данных TPT было сделано заключение, что использование АСК при первичной профилактике ССЗ предпочтительнее антикоагулянтов непрямого действия в связи с отсутствием значимых преимуществ последних перед АСК в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и более высоким риском кровотечений.

Исследование HOT [6] было посвящено изучению эффективности и безопасности применения АСК у больных артериальной гипертензией (АГ) в условиях подобранной гипотензивной терапии. В него включили 18 790 пациентов из 26 стран в возрасте 50–80 лет (в среднем 62 года) с АГ и показателями диастолического АД от 100 до 115 мм рт. ст. Основным гипотензивным препаратом был фелодипин с добавлением при необходимости других антигипертензивных средств. Больные были рандомизированы на 3 группы с целевыми значениями диастолического АД ≤90 (n=6264), ≤85 (n=6264) и ≤80 (n=6262) мм рт. ст. Также все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема АСК в дозе 75 мг/сут (n=9399) или плацебо (n=9391). Средняя длительность наблюдения составила 3,8 года.

Терапия АСК значимо снижала риск развития инфаркта миокарда на 36% (р=0,002), а риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) – на 15% (р=0,03). Влияния приема АСК на риск развития инсульта (в т. ч. геморрагического) отмечено не было. Частота фатальных кровотечений была практически одинаковой в обеих группах (7 эпизодов в группе АСК, 8 – в группе плацебо). Частота нефатальных больших кровотечений оказалась выше в группе АСК (129 и 70 случаев соответственно; ОР 1,65; р<0,001).

Анализ подгрупп [7] показал, что у некоторых категорий пациентов польза от применения АСК превышала риск геморрагических осложнений. Так, риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был ниже на 45% у больных АГ с уровнем сывороточного креатинина ≥115 мкмоль/л, на 20% – при исходном систолическом АД ≥180 мм рт. ст., на 29% – при исходном диастолическом АД ≥107 мм рт. ст., на 22% – у пациентов с уровнем риска ССЗ ≥10% по шкале SCORE. При этом наибольший эффект терапии АСК был отмечен у больных с высоким и очень высоким уровнем риска ССЗ. В сравнении с плацебо абсолютное снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК у этих больных составило 3,2 на 1000 пациентов в год с риском больших кровотечений 1,3 на 1000 пациентов в год.

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

В исследование PPP [8] включили 4495 человек (из них 2583 женщины; средний возраст участников составил 64,4 года) с наличием как минимум одного из следующих факторов риска – пожилой возраст, ожирение, АГ, гиперхолестеринемия, СД, наследственная предрасположенность к ССЗ. Использовали низкие дозы АСК (100 мг/сут). Длительность наблюдения составила в среднем 3,6 года. По этическим причинам исследование было прекращено досрочно после того, как были получены результаты других испытаний, показавших эффективность АСК в первичной профилактике ССЗ. Терапия АСК оказалась эффективной в отношении уменьшения смертности от сердечно-сосудистых причин на 44% (с 1,4% до 0,8% в год; ОР 0,56; 95% ДИ 0,31–0,99) и снижения риска любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркты миокарда и инсульты, преходящее нарушение мозгового кровообращения, стабильная стенокардия, атеросклероз периферических артерий) на 23% (с 8,2% до 6,3% в год; ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,95). Риск развития инфаркта миокарда и инсульта на фоне приема АСК снизился примерно одинаково – на 31% и 33% соответственно, но это уменьшение риска не было статистически значимым. Частота серьезных кровотечений была выше у лиц, принимавших АСК (1,1% против 0,3%; р<0,0008), в сравнении с испытуемыми, не получавшими АСК (данное исследование, так же, как и BDT, не являлось плацебо-контролируемым, но в нем, в отличие BDT, параллельно изучали эффективность витамина Е в дозе 300 мг/сут в отношении первичной профилактики ССЗ; его получали лица, не принимавшие АСК).

По результатам исследования был сделан вывод о том, что у больных с наличием хотя бы одного серьезного фактора риска ССЗ использование низких доз АСК (в сочетании с коррекцией имеющихся факторов риска) вносит дополнительный профилактический эффект с приемлемым профилем безопасности.

В исследование WHS [9] включили 39 867 практически здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше, из них 19 934 были рандомизированы в группу АСК (100 мг через день) и 19 942 – в группу плацебо. Проспективное наблюдение продолжалось в течение 10 лет до развития первого неблагоприятного сердечно-сосудистого события (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). По окончании исследования неблагоприятные сердечно-сосудистые события зафиксировали у 999 женщин: 477 – в группе АСК, 522 – в группе плацебо. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в группе АСК составило всего 9% и не было статистически значимым (ОР 0,91; 95% ДИ 0,80–1,03; р=0,13). У женщин, принимавших АСК, риск инсульта был на 17% ниже (ОР 0,83; 95% ДИ 0,69–0,99; р=0,04), чем в группе плацебо. При этом риск развития ишемического инсульта оказался ниже на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,93; р=0,009), а риск геморрагического – несколько выше (ОР 1,24; 95% ДИ 0,82–1,87; р=0,31), чем в группе плацебо. Существенных различий по уровню риска развития фатальных инсультов между группами АСК и плацебо выявлено не было (ОР для АСК 1,04; 95% ДИ 0,58–1,86; р=0,9). В то же время риск нефатальных инсультов был ниже в группе АСК (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97; р=0,02). Терапия АСК также ассоциировалась со снижением риска транзиторных ишемических атак на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,94; р=0,01).

Не были получены доказательства эффективности использования АСК для профилактики любого инфаркта миокарда (ОР 1,02; 95% ДИ 0,84–1,25; р=0,83), как фатального (ОР 1,16; 95% ДИ 0,54–2,51; р=0,7), так и нефатального (ОР 1,01; 95% ДИ 0,83–1,24; р=0,9), а также смертности от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,95; 95% ДИ 0,74–1,22; р=0,68). При анализе подгрупп более высокая эффективность АСК обнаружена у женщин, отказавшихся от курения или никогда не куривших, по сравнению с продолжающими курить (р<0,001 при сравнении 3-х групп).

Побочные эффекты в группе АСК регистрировали чаще, чем в группе плацебо. В группе АСК отмечены 127 эпизодов желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших проведения гемотрансфузий, против 91 случая в группе плацебо (ОР 1,40; 95% ДИ 1,07–1,83; р=0,02). Желудочно-кишечные кровотечения оказались смертельными у 2 женщин в группе АСК и у 3 – в группе плацебо.

Терапия АСК оказалась наиболее эффективной у женщин, имевших на момент рандомизации возраст 65 лет и более. Эта подгруппа включала примерно 10% участниц исследования (n=4097), на долю которых пришлась треть всех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В этой подгруппе у женщин, принимавших АСК, риск неблагоприятных событий в целом был ниже на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,59–0,92; р=0,008), риск инсульта – на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,49–1,00; р=0,05), риск инфаркта миокарда – на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,44–0,97; р=0,04), при этом снижение риска инфаркта миокарда было выявлено только в данной возрастной подгруппе. Более высокая эффективность АСК у этих женщин ассоциировалась с более частым развитием серьезных кровотечений. По сравнению с группой плацебо прием АСК у женщин в возрасте старше 65 лет позволил предотвратить 44 неблагоприятных сердечно-сосудистых события ценой 16 больших желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии (р=0,05).

Таким образом, результаты исследования WHS продемонстрировали эффективность АСК для первичной профилактики инсульта у женщин при отсутствии влияния на риск инфаркта миокарда (за исключением женщин старше 65 лет) и смертность от сердечно-сосудистых причин.

В 2009 г. опубликованы результаты метаанализа [10], объединившего все 6 исследований по применению АСК с целью первичной профилактики ССЗ, который включил 95 тыс. человек, 660 тыс. пациенто-лет, 3554 неблагоприятных сердечно-сосудистых события. В целом использование АСК сопровождалось снижением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 12% (0,51% в год для АСК против 0,57% в год для плацебо, p=0,0001), главным образом, за счет уменьшения риска нефатального инфаркта миокарда (0,18% в год для АСК против 0,23% в год для плацебо, p<0,0001). Эффект АСК в отношении первичной профилактики инсульта не был значительным (ишемический инсульт: 0,2% в год для АСК против 0,21% в год для плацебо, p=0,4; геморрагический инсульт: 0,04% в год для АСК против 0,03% в год для плацебо, p=0,05; другой инсульт: 0,16% в год для АСК против 0,18% в год для плацебо, p=0,08). Сердечно-сосудистая смертность у принимавших АСК и плацебо не различалась (0,19% в год для АСК против 0,19% в год для плацебо, p=0,7), причем как у мужчин, так и у женщин. Терапия АСК ассоциировалась с более высоким риском больших (главным образом, желудочно-кишечных) кровотечений (0,1% в год для АСК против 0,07% в год для плацебо, p<0,0001), при этом основные факторы риска атеротромбоза были также факторами риска кровотечений. Метаанализ показал, что в целом прием АСК позволяет предотвратить около 8 случаев инфаркта миокарда на каждую 1000 мужчин и примерно 2 ишемических инсульта на каждую 1000 женщин. Также было подсчитано, что назначение АСК с целью первичной профилактики способно предупредить развитие 5 нефатальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при риске возникновения 3 желудочно-кишечных и 1 внутричерепного кровотечения на 10 тыс. пациентов в год.

Важно подчеркнуть, что результаты метаанализа несколько трудны для интерпретации, поскольку представленные исследования были выполнены в разные годы и включали достаточно разнородную категорию участников, начиная от здоровых людей без каких-либо симптомов и факторов риска ССЗ до лиц с различными факторами риска и больных АГ с разным уровнем АД (табл. 1). Первые исследования (BDT и PHS) были проведены в конце 80-х гг. прошлого века, когда стратегии первичной профилактики ССЗ еще только развивались. Представленные исследования значительно отличаются друг от друга по многим критериям, таким как количество участников, демографические характеристики, используемые дозы (от 75 до 500 мг/сут) и режимы дозирования (ежедневно или через день) АСК, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прочим показателям.

Первоначально исследователи не предполагали каких-либо различий в эффективности АСК у мужчин и женщин, поэтому в первые 3 исследования (BDT, PHS и TPT) включали только мужчин, а количество женщин в НОТ и РРР было невелико. Однако при проведении метаанализа первых 5 исследований (BDT, PHS, TPT, HOT и PPP), результаты которого были опубликованы в 2002 г. [2], обратили внимание на небольшое число женщин-участниц. Тогда и возникло предположение о том, что эффект АСК может зависеть от половой принадлежности. Через некоторое время стали доступны результаты исследования WHS, участницами которого были почти 40 тыс. здоровых женщин. Результаты метаанализа, выполненного J.S. Berger и соавт. [11], свидетельствовали об уменьшении риска развития инсульта на 17% на фоне приема АСК у женщин и об отсутствии аналогичных преимуществ АСК у мужчин. Кроме того, исследование WHS показало, что и у женщин эффект АСК также неодинаков и зависит от возраста, при этом наибольшая польза от ее применения отмечена у женщин старше 65 лет.

Известно, что больные СД без ССЗ имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем сопоставимые по возрасту и полу лица без СД [12]. С другой стороны, у больных СД эффект от приема АСК может быть снижен, поскольку они более подвержены возникновению резистентности к АСК, чем здоровые лица. Все исследования по первичной профилактике ССЗ включали небольшое число больных СД, т. к. не ставили перед собой задачу оценить эффективность АСК конкретно у данной категории пациентов. Выполненные не так давно метаанализы исследований, в которых использовали широкий диапазон доз АСК (75–500 мг/сут), показали снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД всего на 9%, которое, к тому же, не было статистически значимым [13–15].

Совсем недавно были опубликованы результаты исследований POPADAD и JPAD, в которые включали только пациентов с наличием СД. В POPADAD [16] участвовали больные СД с асимптомным атеросклерозом периферических артерий, доза АСК составила 100 мг/сут. В японском исследовании JPAD [17] больные СД не имели сопутствующего атеросклеротического поражения артерий, а дозы АСК составляли 81 или 100 мг/сут. Результаты обоих исследований оказались сопоставимы и не показали значимого снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. В качестве причины недостаточной эффективности АСК исследователи рассматривают широкое использование статинов у этих пациентов. Так, в JPAD статины принимали приблизительно 25% больных СД, а процент их назначения в POPADAD не сообщается, но предполагается, что он довольно высокий, поскольку результаты обеих работ опубликованы в 2008 г., а тогда частота применения статинов была в несколько раз выше, чем в 90-е гг. прошлого века, когда были выполнены первые исследования по первичной профилактике ССЗ.

Учитывая неоднозначные результаты ранее выполненных исследований у больных СД, были спланированы и в настоящее время проводятся исследования ACCEPT-D [18] и ASCEND [19]. В ACCEPT-D изучают эффективность низких доз АСК (100 мг/сут) у больных СД, получающих терапию симвастатином, а также планируют провести анализ подгрупп и оценить эффект АСК в зависимости от пола, возраста и исходного уровня липидов в крови. В исследование ASCEND планируется включить 10 тыс. больных СД без ССЗ, доза АСК также составляет 100 мг/сут. Представляют интерес результаты еще одного исследования [20], предположившего, что у пациентов с СД более частое дозирование АСК (2 р./сут вместо однократного приема) может повысить эффективность лечения, поскольку позволяет преодолеть резистентность к АСК. Эти данные, безусловно, предварительные и нуждаются в уточнении.

Результаты метаанализа не позволяют рекомендовать прием АСК с целью первичной профилактики ССЗ лицам старше 80 лет в связи с тем, что имеющихся данных недостаточно для оценки баланса риска и пользы терапии АСК у пожилых, поскольку во всех 6 исследованиях подавляющее большинство испытуемых были моложе 70 лет. При этом метаанализ показал, что с возрастом увеличивается не только частота сердечно-сосудистых осложнений, но также существенно возрастает и риск кровотечений, особенно из ЖКТ [21], которые в пожилом возрасте нередко приводят к летальному исходу [22]. Поэтому оценка соотношения риск/польза у пожилых должна быть очень тщательной, и к назначению АСК следует подходить взвешенно и осторожно. В настоящее время организованы и проводятся 2 исследования по первичной профилактике ССЗ у пожилых. В исследовании ASPREE оценивают эффективность и безопасность АСК в дозе 100 мг/сут у лиц в возрасте 70 лет и старше без СД и ССЗ [23]. В японском исследовании JPPP используют такую же дозу АСК, как и в ASPREE, но у пациентов в возрасте 60–85 лет с сопутствующими гиперлипидемией, АГ или СД [24]. Результаты этих исследований должны дать дальнейшее понимание целесообразности назначения АСК с целью первичной профилактики ССЗ у пожилых людей.

Таким образом, в настоящее время АСК является единственным антитромботическим препаратом, одобренным для первичной профилактики ССЗ. Эксперты международных медицинских сообществ рекомендуют использовать АСК в следующих ситуациях: в дозе 75 мг/сут – во всех случаях, когда потенциальный профилактический эффект превышает риск кровотечения [25]; в дозах 75–162 мг/сут – у больных СД с 10-летним риском развития ССЗ по крайней мере 10% [26]; в дозе 81 мг/сут или 100 мг через день – у женщин с высоким риском ССЗ или в возрасте 65 лет и старше – при условии хорошего контроля АД и если профилактический эффект превышает риск кровотечения [27]. Российские эксперты предписывают назначать АСК в дозах 75–150 мг/сут больным АГ с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или при очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ [28]. Не рекомендуется применять АСК для первичной профилактики ССЗ у мужчин моложе 50 лет и у женщин моложе 60 лет с 10-летним риском ССЗ менее 5%, т. е. у лиц с низким и средним риском. Также следует помнить, что перед назначением АСК врач должен оценить соотношение риск/польза у каждого пациента.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены как желудочнорастворимые формы АСК, так и кишечнорастворимые. Важно помнить, что при использовании низких (75–150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность АСК ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда пациентов. В то же время, длительное применение простой АСК может привести к поражению слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, в связи с чем следует проводить профилактику осложнений со стороны ЖКТ. Единственным препаратом АСК, который всасывается в желудке, а не в кишечнике, но при этом позволяет снизить риск поражения ЖКТ [29], является Кардиомагнил, содержащий антацид (гидроксид магния). Кардиомагнил сочетает в себе преимущества простой АСК (быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия, более прогнозируемый антитромботический эффект) с протективным действием гидроксида магния на слизистую ЖКТ.

Списоклитературы

1. Chan F.K., Graham D.Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 19. P. 1051–1061.

2. Antithrombotic Trialists’ Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 71–86.

3. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // BMJ. 1988. Vol. 296. P. 313–316.

4. 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. Vol. 321. P. 129–135.

5. 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. Vol. 351. P. 233–241.

6. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. G. 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. Vol. 351. P. 1755–1762.

7. Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al. on behalf of the HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // J. Hypertens. 2002. Vol. 20. P. 2301–2307.

8. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice // Lancet. 2001. Vol. 357. P. 89–95.

9. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1293–1304.

10. Antithrombotic Trialists’ (ATT) Collaboration; 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. Vol. 373. P. 1849–1860.

11. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 306–313.

12. Wilson R., Gazzala J., House J. Aspirin in primary and secondary prevention in elderly adults revisited // South. Med. J. 2012. Vol. 105. P. 82–86.

13. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation // Circulation. 2010. Vol. 121. P. 2694–2701.

14. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G. F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. 2009. Vol. 339. b4531.

15. Zhang C., Sun A., Zhang P. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis // Diabetes Res. Clin. Pract. 2010. Vol. 87. P. 211–218.

16. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease // BMJ. 2008. Vol. 337. a1840.

17. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 300. P. 2134–2141.

18. De Berardis G., Sacco M., Evangelista V. et al. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins // Trials. 2007. Vol. 8. P. 21.

19. British Heart Foundation. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend. Accessed April 1, 2013.

20. Rocca B., Santilli F., Pitocco D. et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to lowdose aspirin in patients with and without diabetes // J. Thromb. Haemost. 2012. Vol. 10. P. 1220–1230.

21. Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L. A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk for upper gastrointestinal complications // BMC Med. 2006. Vol. 4. P. 22.

22. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage // BMJ. 1995. Vol. 311. P. 222–226.

23. Nelson M.R., Reid C.M., Ames D.A. et al. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from the ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study // Med. J. Aust. 2008. Vol. 189. P. 105–109.

24. Teramoto T., Shimada K., Uchiyama S. et al. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP) – a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events // Am. Heart J. 2010. Vol. 159. P. 361–369.e4.

25. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150. P. 396–404.

26. Pignone M., Alberts M.J., Colwell J.A. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation // Circulation. 2010. Vol. 121. P. 2694–2701.

27. Mosca L., Benjamin E. J., Berra K. et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association // Circulation. 2011. Vol. 123. P. 1243–1262.

28. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7 (6). Приложение 2.

29. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013. № 12 (3). С. 145–150.