

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА КАК СРЕДСТВО ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СМЕРТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ВЫБОР ФОРМЫ И ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Аверков О. В.

В аналитической статье представлена информация о возможностях использования ацетилсалициловой кислоты для уменьшения смертности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Особое внимание уделено «минимальной» эффективной дозе препарата с позиции влияния на выживаемость больных. При обсуждении выбора различных доз и форм затронуты вопросы значения переносимости для эффективности препарата. Обсуждаются значение баланса антиишемической эффективности и безопасности, прежде всего геморрагической, для целесообразности использования ацетилсалициловой кислоты в различных дозировках. Приведены аргументы в пользу применения препарата в, так называемой, кишечнорастворимой, оболочке.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 82-86

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, соотношение эффективности и безопасности, сердечно-сосудистая смертность, общая смертность.

Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова и РУДН, Москва, Россия.

Аверков О.В. – доцент, заведующий кардиологическим отделением больницы №15 имени О.М.Филатова, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Автор ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

АСК – ацетилсалициловая кислота, ИИ – ишемический инсульт, ИМ – инфаркт миокарда.

Рукопись получена 20.07.2012

Принята к публикации 27.07.2012

Следствием прямого участия тромбоцитов в развитии инвалидирующих и смертельных осложнений атеросклероза является использование средств, подавляющих активность тромбоцитов и снижающих риск развития подобных осложнений, прежде всего инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта (ИИ). В абсолютном большинстве ситуаций в кардиологии, применяемые с этой целью антитромбоцитарные средства, представлены ацетилсалициловой кислотой (АСК) или ее сочетанием с блокаторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Подобное лечение призвано, прежде всего, предотвращать угрожающие жизни ишемические события. При этом важнейшим условием эффективности антитромбоцитарной терапии является ее приемлемая переносимость и безопасность, прежде всего, в отношении кровотечений. В последние годы геморрагической безопасности антитромботического лечения придается особое значение. Выяснилось, что крупные кровотечения, несущие в себе не только непосредственную угрозу для жизни больных, но могут многократно увеличивать риск развития ишемических событий и даже смерти от этих ишемических событий [1–3]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических событий лежит целая цепь событий. Среди них: вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботического лекарства может оказаться, как минимум, бесполезным: количество предотвращенных ишемических событий со смертельным исходом может уравновеситься смертельными исходами, обусловленными кровотечениями.

Сравнительно недавно выяснилось, что антитромботические вмешательства, способные эффективно уменьшать риск ишемических событий в сочетании с меньшим, чем у сравниваемых средств, риском развития кровотечений, могут существенно улучшить выживаемость больных [4, 5]. Стало ясно, что окончательной мерой полезности вмешательства является его влияние на смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ишемических событий над вредом, приносимым избытком кровотечений, более чем очевидно.

Эволюция антитромбоцитарной терапии весьма своеобразна. Внедренная первой АСК, остается ключевым элементом этой терапии. Появившиеся позднее средства не вытеснили АСК, а дополнили ее действие в комбинированной антитромбоцитарной терапии. Еще в начале 90-х годов прошлого века применение АСК признано своеобразным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза. Многократно подтвержденная эффективность АСК привела к тому, что долгое время любое средство, предлагавшееся в качестве антитромбоцитарного, в исследованиях по выяснению целесообразности его применения по самым разным показаниям сравнивалось не с «контролем», а с АСК [6]. При подобном подходе к сравнению ни одному из «новых» антитромбоцитарных средств не удалось убедительно превзойти АСК ни в эффективности, ни в безопасности. Во многом поэтому в последние годы замысел исследований по изучению эффективности антитромбоцитарных средств все чаще предусматривал сравнение двух групп больных: получающих АСК и получающих АСК в сочетании с другим дезагрегантом.

Безопасность и переносимость АСК как составляющие целесообразности ее применения

АСК, как и любое действующее средство, не лишена побочных нежелательных эффектов. Среди основных — свойственные ей желудочно-кишечные побочные действия. К настоящему времени имеется достаточно информации для сомнений в выраженности приписываемой АСК желудочно-кишечной токсичности. Значительная часть данных о побочных действиях АСК накоплена в тот период, когда для предотвращения осложнений атеросклероза использовались относительно высокие дозы препарата. Накопленные к началу 90-х годов прошлого века данные о встречаемости его побочных действий в зависимости от используемой дозы позволяют утверждать, что в случае применения относительно низких доз (равных или менее 325 мг в сутки), увеличение риска кровотечений и побочных действий, требующих отмены препарата, оказывается приемлемым для большинства клинических состояний, особенно в случае вторичной профилактики.

С точки зрения переносимости главный ограничитель широкого использования АСК — язвенно-эрозивное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта, вызывающее такие жалобы как изжога, боли в животе, тошнота, реж — рвота. Эти жалобы нередко становятся основанием для прекращения приема АСК, что, несомненно, сказывается на общей эффективности препарата. Отмена препарата чаще всего осуществляется самим больным, иногда — лечащим врачом.

С точки зрения безопасности крайне важно, прежде всего, увеличение риска кровотечений. Популярное в настоящее время усиление антитромбоцитарной терапии (в дополнение к АСК) практически невозможно без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений. В этой ситуации целесообразность агрессивного антитромбоцитарного лечения, основанного на АСК, во многом определяется исходным риском ишемических событий. Подобный подход к оценке значения желудочно-кишечных кровотечений, вызванных АСК, у больных с различным риском ишемических событий, предложен С. Patrono. Во главу его концепции легли данные о том, что во взрослой популяции людей, считающихся здоровыми, возникает 1 случай спонтанного (без участия АСК) желудочно-кишечного кровотечения на 1000 человек в год. Использование АСК риск этого кровотечения удваивает, увеличивая его практически в одинаковой степени у здоровых лиц и больных атеросклерозом. Дальнейшее решение о целесообразности использования АСК с профилактической целью предопределяется исходным риском ишемических осложнений. Там, где риск этих осложнений сравнительно низок (здоровые люди с факторами риска), положительный эффект АСК (снижение риска ише-

мических событий) нередко оказывается сопоставимым с риском кровотечений. В случае более высокого риска (стабильная и нестабильная стенокардия, перенесенный в прошлом ИМ), 1–2 новых случая кровотечения у 1000 больных, получающих АСК, оказываются вполне приемлемой платой за предотвращение десятков новых сосудистых событий, среди которых — смертельные исходы.

Может ли суточная доза АСК влиять на ее эффективность и безопасность?

Исходя из соображений переносимости и безопасности, уже достаточно давно рекомендуемые с целью профилактики осложнений атеротромбоза ежедневные дозы АСК, как правило, не превышают 325 мг в сутки. Несмотря на наличие этой верхней границы, рекомендуемые профилактические дозы АСК, различаются в 5–6 раз, а оптимальная доза препарата в этих пределах остается предметом споров и мишенью для клинических исследований.

Без сомнений, лучшим методом выявления минимальной эффективной дозы АСК, должны быть специально организованные рандомизированные исследования по прямому сравнению частоты ишемических и геморрагических событий при использовании различных доз АСК. К сожалению, число таких исследований мало, а особенности их замысла и реализации заставляют с осторожностью относиться к полученным в них результатам. Тем не менее, к настоящему времени в исследовании по сравнению клинической эффективности различных доз АСК включено около 35000 больных. Большинство исследований по сравнению различных доз АСК выполнены достаточно давно, в период, когда другие современные методы профилактики сердечно-сосудистых событий были практически недоступны. Замысел и реализация большинства из этих исследований далеки от современных требований доказательной медицины. В большинстве своем эти исследования не выявили преимущества каких-либо доз, хотя в целом имелась отчетливая тенденция в пользу низких доз АСК. Единственным сравнительно серьезным исследованием по сравнению доз АСК является исследование CURRENT-OASIS7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions — Применение оптимальной нагрузочной дозы клопидогреля для уменьшения повторных событий/Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств), основные данные которого опубликованы в 2010 году [7]. В этом исследовании была предпринята попытка разрешить давно существующий спор об эффективности и безопасности различных доз АСК у больных ОКС: в CURRENT OASIS-7 рандомизированно, но открыто сравнивались два подхода к использованию АСК — в обычных рекомендуемых (75–100 мг) и более высоких (300–325 мг) дозах [8].

На первый взгляд, результаты сравнения однозначны и указывают на нецелесообразность использования большей дозы АСК: в исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по частоте ишемических событий и по частоте кровотечений при применении АСК в дозах 75–100 мг и 300–325 мг. При этом большая доза АСК была ничем не хуже рекомендуемой, а число случаев повторной ишемии миокарда было значительно меньше именно в группе больных, получавших 300–325 мг АСК ($p=0,02$).

Чаше всего основанием для принятия решения о минимальной эффективной дозе АСК при том или ином клиническом состоянии становятся результаты определенного исследования, в котором конкретная доза препарата сравнивалась с плацебо и оказалась способна снижать риск ишемических событий. Для целого ряда заболеваний, прежде всего острых синдромов (ИМ и ИИ), минимальная эффективная доза АСК, оцененная в клинических исследованиях, равна или превышает 100 мг. Речь идет о больных с острым ИМ и с острым ИИ, у которых рекомендуется использовать дозу 160 мг АСК в сутки, а также о фибрилляции предсердий, где оптимальной дозой АСК принято считать 325 мг в сутки. Меньшие дозы препарата в этих клинических ситуациях либо не изучались, либо не продемонстрировали ожидаемой эффективности. Этот список следует дополнить состоянием после шунтирующих операций на коронарных артериях, где в качестве средства профилактики ишемических событий изучались и продемонстрировали эффективность дозы АСК от 100 до 325 мг в сутки.

Нередко к заключению о большей эффективности и/или безопасности различных профилактических доз АСК приходят на основании результатов ретроспективного анализа данных исследований, посвященных оценке других лекарств, в которых использование АСК было обязательным, но доза препарата в рамках разрешенных пределов, выбиралась лечащим врачом больного.

Так, в исследовании BRAVO (Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion — блокада гликопротеинового рецептора IIb/IIIa для предотвращения закупорки сосуда) у 9190 больных с сосудистыми заболеваниями изучалась эффективность двух доз лотарофибана в сравнении с плацебо [9]. Все больные получали АСК в суточной дозе от 75 до 325 мг в день. Среди тех, кто получал плацебо лотарофибана, 2410 лечились АСК в дозе от 75 до 162 мг в день, а 2179 больных получали дозу АСК, превышающую 162 мг в день. Через год наблюдения частота неблагоприятных ишемических событий в сформированных ретроспективно подгруппах была близкой, но с тенденцией к меньшему числу этих событий в группе меньшей дозы АСК. В объединенном анализе исследований GUSTO IIb и PURSUIT ($n=20521$)

дозы АСК менее 150 мг в день были связаны с тенденцией к меньшей частоте основных ишемических событий (ИМ, ИИ и смерть) за 6 месяцев наблюдения [10]. На первый взгляд, кажется, что эти данные способны склонить чашу весов сравнения разных доз АСК в пользу меньших доз. Но современные способы ретроспективной обработки данных позволяют сделать некоторые поправки, позволяющие в наблюдательных исследованиях хотя бы отчасти отделить эффект препарата от влияния других факторов, в том числе и эффекта отбора. Анализ с поправками (adjustments) объединенных данных исследований GUSTO IIb и PURSUIT показал, что дозы АСК выше 150 мг были связаны с меньшей частотой ИМ, большей частотой ИИ и не влияли на смертность [10]. В исследовании BRAVO [9] многофакторный регрессионный анализ показал, что дозы АСК выше 162 (до 325) мг при сравнении с дозами от 75 до 162 мг, были связаны с меньшей смертностью — отношение рисков составило 0,74 с 95%-ным доверительным интервалом от 0,56 до 0,97 и значением p , равным 0,03. Данные многофакторного анализа в очередной раз обозначают важность выбора конечных точек наблюдения и спорность использования комбинированных конечных точек. Пример с результатами исследования BRAVO, в котором на уровне суммы ишемических событий отмечалась тенденция в пользу меньших доз АСК, а на уровне общей смертности — статистически значимое преимущество больших доз препарата [9], заставляет смотреть на смертность как на интегральный показатель эффективности и безопасности препарата.

Рассуждая о различной клинической эффективности доз АСК на уровне снижения риска несмертельных ишемических событий, среди которых основными являются ИМ и ИИ, следует признать, что окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение общей смертности. Влияние на риск смерти, продемонстрированное в отдельно взятом клиническом исследовании, начинается с дозы АСК, равной 100 мг. Дозы менее этой величины не имеют в своей доказательной базе исследований с влиянием на смертность больных. Доза АСК в 162 мг в сутки, снижала смертность у больных с острым ИМ в исследовании ISIS-2 [11]. Только один раз в истории изучения АСК при первичной профилактике сердечно-сосудистых событий было зарегистрировано положительное влияние препарата на смертность. Оно было зарегистрировано в исследовании, известном по акрониму PPP — Primary Prevention Project [12]. В нем 4495 человек, имевших хотя бы один из традиционных факторов риска ишемической болезни сердца, были рандомизированы к приему 100 мг АСК или в группу сравнения. За 3,5 года вмешательства среди 2226 больных, получавших АСК, от сердечно-сосудистых причин умерли

17 человек, а среди 2269 больных, составивших группу контроля, от этих причин умер 31 человек (снижение риска на 44%, $p < 0,05$). В серии испытаний АСК у больных с нестабильной стенокардией было показано убедительное снижение риска суммы ИМ и смерти. Но статистически значимое, почти двукратное снижение общей смертности, было показано лишь в одном из исследований [13]. И вновь речь идет не о популяризируемых минимальных дозах АСК: здесь использовалась очень большая по современным меркам доза препарата (325 мг 4 раза в день).

Вопросы влияния различных доз АСК на смертность позволяют вернуться к результатам исследования CURRENT-OASIS-7, в котором большие профилактические дозы АСК не имели преимущества перед меньшими на уровне влияния на традиционную конечную точку: суммарную частоту ИМ, ИИ и смерти. С формальной точки зрения не было достоверных различий и в частоте смертельных исходов. Но при сходном числе больных, попавших в результате рандомизации в каждую из групп, число умерших от всех причин в группе, получавших АСК в дозе от 300 до 325 мг, составило 273 случая, а в группе АСК в дозе 75–100 мг в сутки — 314 случаев, т. е. на 40 случаев больше.

Таким образом, в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что «клиническая польза» от применения АСК в целом не меняется после увеличения ее дозы выше 75–81 мг в сутки, а риск побочных действий при этом возрастает. При этом под клинической пользой препарата понимается влияние его на объединенную конечную точку, включающую смерть и несмертельные ишемические события, чаще всего ИМ и ИИ. Они, как правило, составляют большую часть неблагоприятных исходов. Но оказалось, что дозы АСК ниже 100 мг в сутки не имеют доказанного влияния на смертность больных. При целом ряде клинических состояний (после коронарного шунтирования и внутрикоронарных вмешательств, при остром ИМ и ИИ, при фибрилляции предсердий) статистически значимое влияние на риск ишемических событий в специально организованных исследованиях получено с помощью дозы равной или превышающей 100 мг в сутки. Кроме этого, только доза 100 мг указана в списке необходимых лекарств ВОЗ в разделе «Анти-тромбоцитарные средства».

«Улучшенные» лекарственные формы АСК

Так называемая «желудочная токсичность» АСК и необходимость длительного применения препарата в качестве антиагреганта, стали основанием для фармакологических манипуляций с ним. Следствием этих манипуляций стало появление растворимых форм, форм с контролируемым высвобождением, покрытых кишечных, локальных (накожных) и, так называемых, буферных форм.

«Улучшенные», прежде всего, покрытые кишечные формы препарата, могут иметь преимущество за счет

лучшей переносимости, которая в итоге, может отразиться и на эффективности, приводя к меньшей частоте прекращения приема препарата.

Окончательным критерием целесообразности применения какой-либо из «улучшенных» форм АСК могут быть только данные о способности убедительно влиять на риск тех событий, предотвращению которых должно способствовать использование препарата. Окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение смертности. Наиболее впечатляющие результаты в истории изучения профилактического сердечно-сосудистого действия АСК были получены при оценке покрытых кишечных форм препарата. Способность снижать смертность была убедительно продемонстрирована у больных с подозрением на ИМ в упомянутом выше исследовании ISIS-2 [11]. Используя АСК в дозе 162 мг/сут в виде покрытой кишечной формы в течение всего 5 недель у 4300 больных, удалось предотвратить более 100 смертельных исходов. Для предотвращения одного смертельного исхода оказалось необходимым подвергнуть лечению АСК всего 40 больных. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и ИИ. По способности снижать риск смерти при ИМ, применение этого средства оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой, а их сочетанное использование приводило к дополнительному влиянию на смертность. Более того, 5-ти недельное применение АСК в покрытой кишечной форме не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений и геморрагического инсульта даже тогда, когда АСК применялась одновременно со стрептокиназой. Разница в смертности в пользу АСК в виде покрытой кишечной формы (в сравнении с плацебо) сохранялась и при 10-ти летнем наблюдении за больными, участвовавшими в ISIS-2 [14]. Примечательно, что именно больные из этого исследования составили абсолютное большинство случаев (более 90%), на основании изучения которых в мета-анализах Antiplatelet Trialists' Collaboration и Antithrombotic Trialists' Collaboration [6] были получены доказательства пользы антитромбоцитарного лечения при остром ИМ.

Упомянутое выше влияние АСК на смертность в рамках первичной профилактики в исследовании PPP [12] также было выполнено с использованием покрытой кишечной формы АСК. Статистически незначимое преимущество в группе АСК при сравнении с группой плацебо было отмечено и по частоте ИИ и преходящих нарушений мозгового кровообращения, ИМ, новых случаев развития стенокардии и периферического атеросклероза.

Вполне очевидно, что в многочисленной доказательной базе АСК как антитромбоцитарного средства, влияющего на риск ишемических событий, большая часть информации получена из результатов исследований, выполненных с обычной АСК. Как сказано выше, убедительные аргументы в пользу применения, в том числе и данные о снижении смертности, есть и у покрытых кишечных форм этого препарата. Другие «улучшенные» формы АСК, включая буферные, растворимые и комбинированные с антацидом, доказательств эффективности подобного уровня не имеют и предлагаются для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и предполагаемой меньшей желудочной токсичности. Подтверждением нецелесообразности использования комбинации «АСК + антацид» является тот факт, что до настоящего времени ни один подобный препарат не одобрен для применения крайне шепетильной американской Комиссией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA – Food and Drug Administration) и не используется в США с профилактической целью.

Заключение

Ацетилсалициловая кислота по доказательной базе вполне соответствует основным требованиям к анти-тромбоцитарному средству, используемому для лечения и предотвращения острых ишемических/некротиче-

ских событий, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов. Доказательства эффективности и безопасности препарата получены в результатах крупных рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с использованием ацетилсалициловой кислоты в дозе не менее 75 мг в сутки и, в основном, с обычной лекарственной формой этого препарата. Указания на статистически значимое снижение смертности как интегрального показателя целесообразности использования ацетилсалициловой кислоты касаются суточных доз препарата, равных или превышающих 100 мг. Выбор лекарственной формы для краткосрочного и длительного использования ацетилсалициловой кислоты определяется наличием доказательств клинической эффективности. С этой точки зрения, наряду с обычной формой ацетилсалициловой кислоты, могут использоваться и, так называемые, покрытые кишечные формы препарата, оцененные в крупных рандомизированных исследованиях и неоднократно продемонстрировавшие возможности снижения смертности при их использовании. Другие «улучшенные» формы ацетилсалициловой кислоты не имеют подтверждений эффективности на уровне смертности и предлагаются для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и, возможно, меньшей желудочной токсичности.

Литература

1. Eikelboom J. W., Mehta S. R., Anand S. S., et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–782.
2. Budaj A., Eikelboom J. W., Mehta S. R., et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30:655–661.
3. Mehran R., Pocock S. J., Stone G. W., et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009; 30:1457–1466.
4. Yusuf S., Mehta S. R., Chrolavicius S., et al. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20,078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354:1464–1476.
5. Stone G. W., Witzensichler B., Guagliumi G., et al. HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008 May 22;358(21):2218–30.
6. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308:81–106
7. The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930–942.
8. Mehta S., Bassnd J.-P., Chrolavicius S. et al. on behalf of the CURRENT-OASIS7 committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008; 156: 1080–1088
9. Topol E. J., Easton D., Harrington R. A., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIb/IIIa antagonist Icatranib in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation*. 2003; 108:399–406.
10. Quinn MJ, Aronow HD, Califf RM, et al. Aspirin dose and six-month outcome after an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:972–978.
11. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2:349–360
12. 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; 357: 89–95.
13. Cairns J. A., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369–75
14. Baigent C., Collins R., Appleby Pet al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ*. 1998; 316:1337–1343

Acetylsalicylic acid and prevention of fatal outcomes in cardiovascular disease: selecting medication form and dose

Averkov O. V.

This analytic paper presents the evidence on the potential of acetylsalicylic acid (ASA) for the mortality reduction in patients with cardiovascular disease. The focus is on the “minimal” effective dose of ASA, in terms of its effects on survival. The discussion of the ASA form and dose selection also mentions the impact of ASA tolerability on its effectiveness. The need for the balance between antiischemic effectiveness and safety (haemorrhage safety, in particular) justifies the use of varied ASA doses. The benefits of so-called enteric coated ASA forms are also summarised.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 82–86

Key words: Acetylsalicylic acid, antiaggregants, risk-benefit ratio, cardiovascular mortality, all-cause mortality.

O. M. Filatov City Clinical Hospital No. 15, Russian University of People's Friendship, Moscow, Russia.