

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Е.Н. Данковцева*

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ.

121359, Москва, улица Маршала Тимошенко, 21

Городская клиническая больница № 51. 121309, Москва, ул. Алябьева, 7/33

Представлен обзор современных представлений о роли ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрены данные о снижении частоты развития злокачественных новообразований на фоне длительного приема препарата, а также перспективы дальнейшего изучения АСК при первичной профилактике.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, злокачественные новообразования

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(4):439-443

Acetylsalicylic acid: controversial and outstanding issues

E.N. Dankovtseva*

Educational Scientific Medical Centre, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Marshala Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

City Clinical Hospital № 51. Alyabeva ul. 7/33, Moscow, 121309 Russia

Review of current ideas about the role of acetylsalicylic acid (ASA) in the primary prevention of cardiovascular disease is presented. Data on reduction in malignant neoplasms incidence rate in long-term use of the drug, as well as prospects for further study of ASA in the primary prevention are considered.

Key words: acetylsalicylic acid, primary prevention, cancer

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(4):439-443

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e-n-d@bk.ru

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) прочно удерживает позиции в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией на протяжении многих лет, и на современном фармацевтическом рынке найдется не так много столь хорошо изученных лекарственных препаратов. Тем не менее, некоторые аспекты применения АСК до настоящего времени являются предметом споров и сомнений, как с точки зрения исследователей, так и с точки зрения практических врачей. Главные из них – так и не решенная окончательно проблема первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также все более частые сообщения о возможности предотвращения развития злокачественных новообразований при длительном применении АСК.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Роль АСК в лечении острых коронарных синдромов и стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо изучена [1-6]. Более актуальной на сегодняшний день является проблема профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В мета-анализе 16 ис-

следований по вторичной профилактике было показано, что у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), применение низких доз АСК предотвращает приблизительно одну пятую часть всех повторных сосудистых осложнений, таких как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сосудистая смерть [7]. В пересчете на абсолютные цифры это соответствует 10-20 предотвращенным случаям нефатальных осложнений у 1000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года. При этом, естественно, развиваются и клинически значимые кровотечения [главным образом, из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)], но частота их развития в 20-50 раз ниже (в зависимости от возраста и пола), чем число предотвращенных неблагоприятных исходов. Следовательно, можно говорить о существенном смещении соотношения в сторону пользы от применения АСК.

Что касается первичной профилактики, то баланс между предотвращенными сосудистыми событиями и значимыми кровотечениями вследствие приема АСК мало изучен. Итак, что мы знаем о первичной профилактике и использованием АСК?

К настоящему времени завершено 9 исследований по первичной профилактике. Всего в них было включено более 100000 участников. В шести из этих исследований АСК применялась в дозе 75-100 мг/сут в виде кишечнорастворимой таблетки или в форме препарата с замедленным высвобождением [8-13]. В одном ис-

Сведения об авторе:

Данковцева Елена Николаевна – к.м.н., доцент кафедры кардиологии и общей терапии УМЦ УД Президента РФ; зав. кардиологическим отделением для больных хронической сердечной недостаточностью ГКБ № 51

следовании изучалось применение препарата в дозе 500 мг/сут [14] и в двух исследованиях, проведенных в США – по 100 и 325 мг АСК через день [15, 16]. Средний период наблюдения составил около 6 лет. Суммарно за это время было зарегистрировано более 4000 сердечно-сосудистых событий, со средней частотой ~0,6% в год (от 0,25% в группе АСК до 2,4% в контрольной группе). Следует отметить, что отличались не только режимы дозирования АСК, но и исходные характеристики пациентов, а, следовательно, они относились к различным группам по развитию ССЗ. Конечные точки в исследованиях также использовались самые разнообразные – это могла быть такая жесткая конечная точка, как смертность в исследовании PHS (Physicians' Health Study) [15], так и суммарная частота всех осложнений атеросклероза в исследовании JPAD (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes trial) [12]. Поэтому результаты этих программ крайне сложно использовать в качестве критерия для принятия врачом решения о назначении или не назначении препарата.

Результаты мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration [7] с использованием индивидуальных данных пациентов из 6 рандомизированных исследований [8-10, 14-16] широко обсуждались в последние 4 года. Кроме того, с момента его завершения были опубликованы данные еще трех исследований по первичной профилактике – POPADAD (The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes) [11], уже упомянутое исследование JPAD [12], AAA (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists) [13], и проведены еще 2 мета-анализа [17, 18]. Однако после анализа результатов общая всех этих программ картина не слишком изменилась, так как последние 3 исследования внесли <10% вклада в общую информацию. Отличие было получено лишь в отношении смертности от всех причин – отмечено снижение этого показателя на 5-6% на фоне приема АСК. В целом, назначение АСК приводило к снижению частоты развития ССЗ на 12%, главным образом, вследствие снижения на одну пятую числа нефатальных ИМ. В переводе на абсолютные цифры это означает, что для предотвращения одного ИМ, необходимо пролечить в течение 1 года около 2000 пациентов с низким исходным риском развития ССЗ, а для предотвращения одного летального исхода (смерть от любой причины) – свыше 3000 человек [19].

Calvin A.D. и соавт. [20] провели анализ 9 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению АСК у лиц с сахарным диабетом (СД). Сравнение эффективности АСК в предотвращении смерти, ИМ и ишемического инсульта не показало каких-либо значимых различий между пациентами с СД и без него. Интересные результаты получены при анализе данных исследования JPAD, в которое было

включено 2539 больных с СД 2 типа без ССЗ в анамнезе, рандомизированных для приема АСК (81 или 100 мг/сут) или в контрольную группу. Средний период наблюдения составил 4,4 года. Частота развития неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием или осложнениями атеросклероза, составила 26,6, 14,6 и 10,4 случая на 1000 пациентов в год в случае, если больной получал инсулин, пероральные противодиабетические препараты или только диету, соответственно. В первых двух подгруппах прием АСК не влиял на развитие ССЗ. На инсулине относительный риск (ОР) составил 1,19; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,60-2,40; при приеме пероральных препаратов – ОР 0,84; 95% ДИ 0,57-1,24. И только у пациентов, у которых уровень глюкозы крови корректировался только диетой, низкие дозы АСК значимо снижали частоту развития ССЗ (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05-0,64) [21].

Главной проблемой при проведении первичной профилактики с использованием АСК является увеличение риска тяжелых (главным образом, экстракраниальных) кровотечений, что, в свою очередь, снижает абсолютную пользу от ее применения. Смертность от желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) составляет 15,3 случая на 100000 пациентов (0,0153%), принимающих АСК или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [22] по сравнению с 0,19% смертностью от ССЗ у лиц, не принимавших АСК [7]. Поэтому баланс между пользой от предотвращения сосудистой окклюзии и риском развития кровотечения крайне важен и зависит от индивидуального тромботического и геморрагического риска пациента. Известно, что последний может отличаться у разных людей в несколько десятков раз в зависимости от наличия или отсутствия патологии ЖКТ и возраста больного [7].

Не удивительно, что в настоящее время существуют разногласия между различными научными сообществами в подходах к первичной профилактике с использованием АСК. Так, в документе, опубликованном Американской рабочей группой по профилактике заболеваний (US Preventive Services Task Force, USPSTF), рекомендуется применение АСК у мужчин в возрасте 45-79 лет для снижения вероятности развития ИМ, и у женщин в возрасте 55-79 лет для профилактики ишемических инсультов, если потенциальная польза от ее назначения превышает возможный вред в случае развития ЖКК. Что касается мужчин и женщин ≥80 лет, то для этой возрастной группы данных о соотношении риска и пользы крайне мало. Также не рекомендуется использование АСК у женщин моложе 55 лет и мужчин моложе 45 лет [23]. Для оценки соотношения риска и пользы при применении АСК в документе приведены соответствующие таблицы, однако они составлены на основании исследований, в которые не включались пациенты с ЖКК в анамнезе и/или принимавшие на мо-

мент включения в исследование НПВП. Вероятно, такие люди имеют больший риск повторных ЖКК, чем это может быть оценено при помощи указанных шкал.

В рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. (American College of Chest Physicians) предлагается использовать низкие дозы АСК у лиц 50 лет и старше без симптомного атеросклероза, без учета других особенностей пациента (возраст, пол или наличие СД) [24].

Европейское общество кардиологов, наоборот, считает, что, АСК может быть назначена лишь пациентам очень высокого риска или лицам со сниженной функцией почек [25].

Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) рекомендует использование АСК (75-162 мг) у взрослых пациентов с СД и 10-летним риском развития сердечно-сосудистых заболеваний >10%, не имеющих повышенного риска кровотечений. К ним относятся мужчины >50 лет и женщины >60 лет, имеющие 1 или более факторов риска: курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, семейный анамнез по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний и альбуминурия. Применение АСК также может быть рассмотрено у лиц с умеренным риском ССЗ (более молодые пациенты с 1 или более факторам риска; пожилые люди, не имеющие факторов риска; больные с риском развития ССЗ 5-10%) [26].

Профилактика развития злокачественных новообразований

Длительное наблюдение за больными, принимавшими участие в клинических исследованиях, показало, что низкие дозы АСК также снижают частоту развития колоректального рака и смертность от него после 8-10 лет применения [27,28], а также снижают смертность от некоторых других форм рака после 5-15 лет [29]. Тем не менее, несмотря на достаточно большое число данных о потенциальной роли АСК в профилактике злокачественных новообразований, клинические рекомендации по его профилактическому использованию до сих пор рассматривают только сердечно-сосудистые аспекты его применения.

Rothwell P.M. и соавт. [30] выполнили дополнительный анализ 6 исследований по первичной профилактике с использованием АСК для изучения его влияния на частоту значимых сосудистых событий, рака и значимых экстракраниальных кровотечений после стратификации больных по длительности периода наблюдения. Оказалось, что чем больше была продолжительность лечения АСК, тем более выраженным был эффект в отношении профилактики злокачественных новообразований, в то время как эффективность АСК в предотвращении значимых сердечно-сосудистых событий снижалась с увеличением длитель-

ности применения. Неожиданным оказался тот факт, что низкие дозы АСК (75-100 мг/сут) оказались так же эффективны (ОР=0,76; 95% ДИ 0,66-0,88; $p=0,0003$), как и высокие – 300-1200 мг/сут (ОР=0,3; 95% ДИ 0,47-0,86; $p=0,004$). Снижение частоты развития злокачественных новообразований было зафиксировано как у мужчин, так и у женщин.

Однако стоит отметить, что частота развития рака и смертность от него не были предопределенными конечными точками в этих исследованиях. Кроме того, мета-анализы, выполненные Rothwell P.M. и соавт. [28-30], исключали данные исследований PHS (Physicians' Health Study) [15] и WHS (Women's Health Study) [16], то есть двух наиболее крупных исследований, в которых снижение частоты онкологических заболеваний зафиксировано не было.

Механизм хемопротективного действия АСК и других НПВП в отношении колоректальной аденомы и рака в течение долго времени связывался с ингибированием активности циклооксигеназы-2 (COX-2) в различных типах клеток нижних отделов ЖКТ [31]. Известно, что основной продукт активности COX-2 в эпителиальных и стромальных клетках – простагландин E_2 – участвует в регуляции апоптоза и клеточной пролиферации. Было показано, что делеция гена COX-2 у мышей и фармакологическое ингибирование активности COX-2 у человека оказывает защитное действие против развития и рецидивов семейной и спорадической колоректальной аденомы [31,32]. В настоящее время высказывается мнение, что профилактическое действие АСК в отношении онкологических заболеваний может быть следствием его антитромботического действия, то есть блокадой тромбоцитарной COX-1 [33]. Эта рабочая гипотеза основывается на утверждении, что активированные тромбоциты могут индуцировать экспрессию COX-2 в смежных ядерных клетках (например, стромальных) в местах повреждения слизистой кишечника. Как следствие, активируется тромбоцитарная сигнальная связь посредством паракринных растворимых медиаторов липидной (простагландин) и белковой (фактор роста и воспалительные цитокины) природы, по очереди включая экспрессию COX-2 и увеличение образования эйкозаноидов, что приводит к клеточной пролиферации и ангиогенезу. Последовательное вовлечение COX-1 (в тромбоцитах) и COX-2 (в различных типах ядерных клеток) на ранних стадиях трансформации нормальной слизистой кишечника в аденоматозные очаги, по-видимому, объясняет сходный вклад низких доз АСК и ингибиторов COX-2 в снижение частоты развития спорадической колоректальной аденомы после 3 лет лечения, а также дальнейший протективный эффект через 5-10 лет применения препарата [19,32].

Дальнейшие перспективы изучения АСК при первичной профилактике

В настоящее время возможность применения АСК в целях первичной профилактики продолжает изучаться. Продолжаются 4 исследования, в которых будет оценена суммарная различных клинических исходов (не только сердечно-сосудистых, но и таких, как деменция и онкологические заболевания) при применении низких доз АСК. Общее число участников с несколько более высоким исходным уровнем сердечно-сосудистого риска, чем в ранее проведенных исследованиях, – около 50000. Это исследования, сфокусированные на пациентах с СД – ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) [34] и ACCEPT-D (Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes) [35]), лицах пожилого возраста – ASPREE (ASpirin in Reducing Events in the Elderly) [36], а также имеющих сочетание факторов риска – исследование ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) [37].

Еще одно исследование – HEAT (Helicobacter Eradication Aspirin Trial) – изучает гипотезу о том, что всего лишь 1-нед курс эрадикационной терапии у 10000 пациентов, инфицированных *H. Pylori* и принимающих низкие дозы АСК, сможет привести к снижению частоты развития пептических язв, требующих госпитализации, в 2 раза [19].

Еще один возможный путь снижения риска геморрагических осложнений – сочетанное применение АСК с невсасывающимися антацидами. Эти препараты адсорбируют соляную кислоту, снижают протеолитическую активность желудочного сока, обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воз-

действие на слизистую желудка. Единственным препаратом на отечественном рынке, содержащим АСК в сочетании с антацидом (гидроксидом магния), является Кардиомагнил®. В отечественном исследовании [38] было показано снижение на 65% относительного риска возникновения эрозивных поражений слизистой желудка и 12-перстной кишки у пациентов, получавших в течение 12 нед Кардиомагнил® (150 мг АСК) в сравнении с пациентами, получавшими Тромбо АСС® (50 и 100 мг АСК).

Не исключено, что применение различных стратегий снижения риска поражения слизистой ЖКТ при терапии АСК приведет к тому, что соотношение между пользой, которую можно получить от применения АСК при первичной профилактике, и риском кровотечений, все-таки сместится в сторону первой.

Заключение

Таким образом, известные в настоящее время результаты клинических исследований пока не дают возможности с уверенностью защищать или оспаривать рутинное применение АСК у здоровых лиц с умеренным риском сердечно-сосудистых событий. Тем не менее, взвешенная оценка клинических данных, учет мнения и предпочтений пациента, и, конечно же, осведомленность о результатах современных исследований – необходимые компоненты для принятия решения о необходимости применения АСК с целью первичной профилактики.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340:1421-5.
2. Lewis HD Jr., Davis JW., Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
3. Cairns JA., Gent M., Singer J. et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313:1369-75.
4. Theroux P., Ouimet H., McCans J. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319:1105-11.
5. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-30.
6. 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; 2:349-60.
7. 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; 373:1849-60.
8. 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.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers SG. et al; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351(9118):1755-62.
10. De Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357:89-95.
11. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:1-10.
12. 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; 300(18):2134-41.
13. Fowkes FG., Price JF., Stewart MC. et al; Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(9):841-8.
14. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296:313-6.
15. 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.
16. 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(13):1293-304.

17. Raju N., Sobieraj-Teague M., Hirsh J. et al. Effect of aspirin on mortality in primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124(7):621-9.
18. Bartolucci AA., Tendera M., Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011; 107:1796-801.
19. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *European Heart Journal. Eur Heart J* 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]
20. Calvin AD., Aggarwal NR., Murad MH. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:2300-06.
21. Okada S., Morimoto T., Ogawa H. et al. Differential Effect of Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Diabetes Management. *Diabetes Care* 2011; 34:1277-83.
22. Lanis A., Perez-Aisa MA., Feu F. et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1685-93.
23. Calonge N., Petitti DB., DeWitt TG. et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150:396-404.
24. 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): e637S-e668S.
25. 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). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-701.
26. Pignone M., Alberts MJ., Colwell JA. 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; 121:2694-701.
27. Flossman E., Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007; 369:1603-1613.
28. Rothwell PM., Wilson M., Elwin CE. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9754):1741-50.
29. Rothwell PM., Fowkes FG., Belch JF. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377(9759): 31-41.
30. Rothwell PM., Price JF., Fowkes FG. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality and nonvascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379:1602-12.
31. Thun M., Henley S., Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 252-66
32. Thun MJ., Jacobs EJ., Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 3:259-67.
33. Patrono C., Patrignani P., Garcia Rodriguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; 108:7-13.
34. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend>.
35. 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; 8:21.
36. Nelson MR., Reid CM., Ames DA. 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 ASPIRIN in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008; 189:105-9.
37. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrivestudy.com>.
38. Vertkin AL., Aristarkhova O., Adonina E.V. et al. Safety and pharmacoeconomic efficacy of different drugs of acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Medicine* 2009; 17(8): 570-575. Russian (Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Русский Медицинский Журнал* 2009; 17(8): 570-575).

Поступила: 20.08.2013

Принята в печать: 21.08.2013