

К вопросу применения аспирина для профилактики тромбоэмболических осложнений при сердечно-сосудистой патологии: оптимизация дозы и пути преодоления побочных эффектов.

А.Н. Бритов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Aspirin for thromboembolic complication prevention in cardiovascular disease: dose optimization and adverse effect minimization.

A.N. Britov

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Обзор посвящен применению ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологии. Эпидемиологические исследования последних десятилетий показали важную роль тромбоза как фактора, провоцирующего обострение коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, заболеваний периферических сосудов. В этой связи в лечении указанных заболеваний и во вторичной профилактике сосудистой окклюзии важнейшее значение приобретают методы антитромботической и антитромбоцитарной терапии. Многочисленные исследования показали, что ежедневный прием аспирина в дозе 75-325 мг/сут. снижает риск инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на ~ 25%. Приведены результаты наиболее авторитетных исследований, посвященных обоснованию применения АСК, дается сравнение с другими антитромбоцитарными методами терапии. Особое внимание уделяется безопасности лечения АСК. Описывается относительно новый препарат Кардиомагнил®, который представляет собой комбинацию АСК с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния. Такая комбинация позволяет свести до минимума возможность осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в т.ч. кровотечения и перфорации.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, тромбоэмболии, лечение, профилактика, ацетилсалициловая кислота.

The review is devoted to acetylsalicylic acid (ASC) use in cardiology. Recent epidemiologic surveys demonstrated the important role of thrombosis as a factor provoking exacerbation of coronary heart disease, ischemic stroke, peripheral artery disease. Therefore, antithrombotic and antiplatelet therapy becomes most important in treating these diseases and in secondary prevention of vascular occlusion. Numerous studies proved that ASC therapy (75-325 mg/d) decreases risk of myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality by approximately 25%. The review also contains the results of most reliable ACS trials, and comparison of ACS therapy with other antiplatelet regimens. An emphasis is put on ASC therapy safety. A relatively new medication, Cardiomagnyl, is described — a combination of ASC and non-absorbing antacid, Mg hydrate. This combination minimizes the risk of gastro-intestinal complications, including hemorrhage and perforation.

Key words: Cardiovascular pathology, thromboembolia, treatment, prevention, acetylsalicylic acid.

© Бритов А.Н., 2006
Тел./факс: (495) 621-0093
e-mail: ritov@professor.ru

Эпидемиологические исследования последних десятилетий показали важную роль тромбоза как фактора, провоцирующего обострение коронарной болезни сердца (КБС), ишемического инсульта (ИИ), заболеваний периферических сосудов (ЗПС). Во многих случаях наблюдается определенная ассоциация тромбоза с другими традиционными факторами риска (ФР): артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и связанными с ними органическими нарушениями. Во Фремингемском исследовании было показано, что увеличение новых случаев сердечно-сосудистых событий, в т.ч. смертельных, четко связано с увеличением массы левого желудочка сердца [1]. Больные с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) мозга в анамнезе, которые рассматриваются как одни из частых осложнений АГ, склонны не только к повторным инсультам, но и к инфаркту миокарда (ИМ) и другим клиническим проявлениям КБС. В этом плане обсуждается гипотеза считать АГ протромботическим состоянием [2]. Учащение ИИ и КБС наблюдается у больных с симптоматическими или бессимптомными ЗПС [3].

В этой связи в лечении указанных заболеваний и во вторичной профилактике сосудистой окклюзии важнейшее значение приобретают методы антитромботической и антитромбоцитарной терапии.

Поскольку в последнее время отмечается отчетливая взаимосвязь процесса тромбообразования с внутрисосудистым воспалением, поражающим в первую очередь так называемые нестабильные (уязвимые) атеросклеротические бляшки, внимание исследователей и клиницистов сосредоточилось на препарате, обладающем одновременно противовоспалительным и антитромбоцитарным действием — ацетилсалициловой кислоте (АСК) или аспирине [4,5].

История использования АСК измеряется тысячелетиями. Еще Гиппократ за 400 лет до новой эры для лечения боли и лихорадки прописывал пациентам кору и листья ивы, богатые салицином — веществом близким к АСК. В XIX веке немецкий химик Felix Hoffmann смог получить лекарственную форму АСК, которая завоевала всемирную известность под названием аспирин. Потребовалось еще более 100 лет, для того, чтобы американский практикующий врач Lawrence Craven в 1948г опубликовал результаты наблюдений за 400 мужчинами, которым аспирин с успехом назначали для предупреждения повторных сердечных атак; в дальнейшем он рекомендовал аспирин для предупреждения ИИ [6].

В 70-х годах XX века стало понятно, что профилактическое действие АСК основано на ингибировании продукции простагландинов, в первую очередь тромбоксана A_2 (TXA_2), продуцируемых тромбоцитами, которые при этом в значительной степени теряют свои агрегационные и адгезивные свойства [7]. Кроме того, подавляется и другая функция TXA_2 — мощного вазоконстриктора [8,9].

АСК, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, ингибирует фермент циклооксигеназу-1 (ЦО-1) тромбоцитов путем необратимого связывания ее ацетилового остатка с активным центром фермента. Путем ацетилирования одной из аминокислот (Ser530) АСК блокирует метаболизм арахидоновой кислоты, необходимой для образования TX [10].

АСК обеспечивает потерю тромбоцитами способности к агрегации на протяжении всей продолжительности их жизни, которая составляет 7-10 дней. По продолжительности эффекта АСК превосходит другие антиагрегантные препараты. Полагают, что уровень активных тромбоцитов, составляющий ~ 20%, достаточен для поддержания нормального гемостаза. ЦО практически повсюду в организме человека встречается в форме ЦО-1, участвуя в обычных физиологических процессах. Тромбоциты в основном имеют ЦО-1, однако они содержат и ЦО-2, которую в меньшей степени ингибирует АСК.

Как ингибитор ЦО-1 АСК уменьшает синтез простагландинов, из которых не только TXA_2 , но и простациклин 2 (PGI_2) играют существенную роль в патогенезе тромбоэмболий, хотя их функции противоположны [5-8]. Поскольку PGI_2 , образуемый эндотелиальными клетками подавляет агрегацию тромбоцитов и оказывает вазодилатирующий эффект, замедление его синтеза является нежелательным. Однако, АСК, особенно в больших дозах, необратимо тормозит активность ЦО в эндотелиальных клетках. АСК проявляет свою активность преимущественно в системе портального кровотока, после чего она инактивируется в печени. В эндотелии постоянно вырабатываются новые молекулы фермента. Поэтому при назначении малых доз АСК риск эндотелиальной дисфункции минимален.

Существуют и другие механизмы действия АСК, которые выгодно отличают ее от других антиагрегантных препаратов [5,7,11]. АСК влияет на образование фибрина и фибринолиз, на синтез витамина К, высвобождение тканевого активатора плазминогена (ТАП), подавление разобщения окислительного фосфорилирования, истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ), увеличение продукции экстрацеллюлярного аденозина, угнетение экспрессии и активности оксида азота-синтазы (NO-синтазы), подавление и/или стимуляция активности различных митоген-активированных протеинкиназ. Высокие дозы АСК могут проявлять преимущественно профибринолитический эффект [12]. Воздействие на образование фибриногена и фибринолиз тоже в определенной степени связано с антитромботическим действием АСК.

У пациентов с КБС, особенно при остром ИМ повышен уровень ТАП [13]. Длительное применение малых доз АСК снижает активность тромбообразования, уменьшая количество субстрата. Пациенты

с поражениями коронарных сосудов часто имеют заметно повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов. АСК не только способствует нормализации уровней «маркеров воспаления», но у лиц с наиболее высоким содержанием СРБ снижает количество ИМ. Очевидно, АСК препятствует активации генов, кодирующих транскрипцию факторов, которые участвуют в процессах воспаления [11,12].

Для нормального функционирования сердца и сосудов имеет значение образование NO. АСК может замедлять синтез NO, что происходит, например, при воспалении [12]. Экспериментальные исследования предполагают, что АСК и ее метаболит салициловая кислота обладают антиокислительными свойствами и могут обеспечивать защиту от активных форм кислорода, включая кислородные радикалы. АСК — один из наиболее активных дезактиваторов ОН-радикалов [9-12]. С антиокислительным эффектом связано повышенное образование эндогенного белка ферритина, одной из функций которого является защита клетки от повреждающего воздействия окислительных и воспалительных процессов [11,12]. Продемонстрировано, что 24-часовая инкубация культуры эндотелиальных клеток с перекисью водорода заметно снижает их жизнеспособность. Однако предварительная инкубация с аспирином (от 3 до 30 $\mu\text{mol/L}$) защищает эндотелиальные клетки от повреждающего действия перекиси водорода и увеличивает их жизнеспособность до 95% от таковой для контрольных клеток [14]. Этот эффект специфический и не свойственен другим нестероидным противовоспалительным лекарством, таким как салициловая кислота или индометацин, которые не снижали токсичности перекиси водорода. Индуцированная аспирином эндотелиальная защита прекращала действие в присутствии NO-скавенджера РТЮ (NO-ловушки — Rucyl-4,4,5,5-tetramethylimidazoline-3-oxide-1-oxyl) (30 $\mu\text{mol/L}$) и ингибитора растворимой гуанилил циклазы ODQ (1H-[1,2,4] oxadiazolo-[4,3-a]quinoxalin-1-one) (1 $\mu\text{mol/L}$). Более того, антагонист N-монометилацетамида-L-аргинина (L-NMMA) (25 $\mu\text{mol/L}$) приводил к полному торможению способности аспирина к цитопротекции. Соответственно аспирин повышал активность NO-синтазы и внутриклеточного накопления циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии. В присутствии аспирина остается неуязвимой экспрессия белка NO-синтазой. Таким образом, подтверждаются данные о том, что NO-синтаза является местом приложения активности аспирина, а также что система NO/цГМФ принимает на себя основную функцию в реализации цитопротективного действия аспирина [14].

Многочисленные исследования показали, что ежедневный прием аспирина в дозе 75-325 мг/сут. снижает риск ИМ, ИИ и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на ~ 25% [6].

В 80-х годах прошлого века на международном и национальном уровнях аспирин был рекомендован для ведения больных клинически выраженной КБС, заболеваниями мозговых и периферических артерий, грозящих окклюзией в связи с атеросклерозом, а также при мерцательной аритмии (МА), опасной нередкой возможностью тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [6]. В 2002г был опубликован мета-анализ исследований относительно профилактического применения АСК [15]. Целью мета-анализа было оценить эффект антитромбоцитарной терапии больных с высоким риском сосудистой окклюзии. Авторы рассматривали только рандомизированные трайлы (287 исследований), результаты которых были получены после сентября 1997г. Сравнивались антитромбоцитарные терапевтические режимы с группами контроля (135 тыс. пациентов) или один антитромбоцитарный режим vs другого (77 тыс.) у больных с высоким риском ТЭО, например, с острым или предшествующим сосудистым заболеванием, или иным предрасполагающим к тромбозу состоянием. Главным оценочным критерием или так называемыми конечными точками служили серьезные сосудистые поражения, такие как фатальный или нефатальный ИМ, инсульт или внезапная сосудистая смерть (ВСС).

Главным результатом этого мета-анализа следует считать то, что среди пациентов, которым была назначена антитромбоцитарная терапия, серьезные сосудистые поражения сократились примерно на четверть, нефатальный ИМ на треть, нефатальный инсульт на четверть, а сосудистая смертность снизилась на одну шестую. Причем это происходило без видимого увеличения нежелательных эффектов, приводящих к смерти от других причин. Абсолютное снижение риска серьезных сосудистых поражений составило 36 ± 5 на 1 тыс. леченных в течение двух лет после перенесенного ИМ; 38 ± 5 на 1 тыс. больных острым ИМ, леченных в течение 1 месяца; 36 ± 6 на 1 тыс. леченных в течение двух лет после перенесенного ИИ или ТИА; 9 ± 3 на 1 тыс. леченных в течение 3 недель после перенесенного по поводу острого инсульта; и 22 ± 3 на 1 тыс. леченных в течение двух лет в связи с другим высоким риском тромбоза. Особенно значимые различия были у больных стабильной стенокардией ($p=0,0005$), ЗПС ($p=0,004$) или МА ($p=0,01$).

В каждой из этих категорий высокого риска абсолютная выгода от применения антитромбоцитарной терапии существенно перевешивала абсолютный риск ее главного побочного эффекта — экстракраниальных кровотечений. Самым широко применяемым средством антитромбоцитарного лечения был аспирин в дозе 75-150 мг/сут., более высокие дозы имели ту же эффективность. Эффективность меньших доз оказалась менее определенной [15].

Конкурент аспирина клопидогрель уменьшал серьезные сосудистые поражения на 10%, а его ана-

лог тиклопедин — на 12% эффективнее по сравнению с АСК. У больных с очень высоким риском коронарной окклюзии добавление к терапии аспирином в/в введения антагониста гликопротеина (ГП) IIb/IIIa дополнительно предупредило 20 ± 4 на 1 тыс. ($p < 0,0001$) новые сосудистые тромбозы, однако это явилось причиной 23 на 1 тыс. серьезных, иногда смертельных экстракраниальных кровотечений. Таким образом, добавление второго лекарства к аспирину в некоторых случаях может привести к дополнительному эффекту, но все эти комбинированные подходы еще недостаточно изучены [15].

В последние годы спектр показаний для назначения АСК расширяется, хотя до сих пор остается без ответа вопрос об ее оптимальных дозах как в плане эффективности, так и безопасности. К сожалению АСК может вызвать образование язв и эрозий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут осложниться кровотечением. Меньше внимания привлекают симптомы дисфункции различных отделов ЖКТ, даже от применения кишечнорастворимых форм АСК. Самый частый и на первый взгляд «безобидный» побочный эффект АСК — диспепсия; именно по этой причине большинство больных прекращают прием препарата.

Появление новых лекарственных форм АСК имеет большое практическое значение. Будут рассмотрены преимущества Кардиомагнила® (Никомед, Дания) — препарата, представляющего сочетание АСК с гидроокисью магния.

Известно, что обычная таблетка АСК быстро всасывается из желудка и из проксимальных отделов тонкого кишечника. Значимые концентрации в плазме достигаются через 15–20 минут. К этому времени достаточно всего 75–160 мг АСК для полного подавления агрегации тромбоцитов. После разжевывания лекарственных препаратов АСК для перорального приема максимальный дезагрегантный эффект развивается в течение 30 минут. На скорость этого процесса может влиять более быстрое или более медленное опорожнение желудка. Важно, что одновременный с АСК прием антацидов не влияет на скорость абсорбции препарата. Это следует учитывать в острых случаях, но не при длительном использовании препарата.

Время полужизни АСК в плазме составляет 2 часа, а в форменных элементах крови — 15–30 минут. Но при адекватной терапевтической дозе этого времени вполне достаточно для клинически значимого подавления агрегации тромбоцитов, что означает практически полное (80–90%) торможение синтеза ТХ. Такого эффекта, как правило, не удается достичь при низких дозах АСК (20–50 мг/сут.) до истечения 5 дней терапии. Небольшая доза, например, в 40 мг/сут. АСК требует хотя бы 48 часов для развития достаточного антиагрегационного эффекта.

Наиболее крупным, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием, вклю-

ченным в мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration, является исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [16]. В нем приняли участие 17 187 больных из 16 стран, период наблюдения составил 35 дней. Целью исследования было сравнение эффективности терапии АСК 160 мг/сут., стрептокиназой 1,5 млн.ед/час и их комбинации. Больные, которым не назначали ни АСК, ни стрептокиназу составили контрольную группу. Лечение АСК, начатое у больных с подозрением на острый ИМ, снизило смертность на 23%, в т.ч. частоту развития нефатального повторного ИМ на ~ 50%, ИИ на 46% (без увеличения риска геморрагического инсульта). При этом влияние АСК на смертность оказалось сопоставимым с эффективностью стрептокиназы: смертность в течение 35 дней наблюдения снижалась по сравнению с контрольной группой на 25% и 23% соответственно. Наибольшей эффективностью в острой стадии ИМ обладала АСК в комбинации с тромболитиками — до 45%. Если комбинированная терапия была начата в первые 6 часов после развития ИМ, смертность уменьшалась на 53% [16].

Таким образом, убедительно показано, что назначение АСК в острой стадии ИМ позволяет достоверно увеличить выживаемость этих больных уже через месяц лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого сердечно-сосудистого события на каждую 1 тыс. наблюдений. Наблюдение за 6213 участниками, изначально включенными в исследование ISIS-2, показало, что увеличение выживаемости, достигнутое в первые месяцы, сохраняется и в дальнейшем, по крайней мере в течение 10 лет [17]. При этом риск острого коронарного синдрома (ОКС) снижается через 3 месяца на 64%, а через год — на 48%. В остром периоде ИМ для быстрого достижения антитромботического эффекта терапию следует начинать с более высоких доз (160–500 мг/сут.) [6,16,17].

Место АСК в комплексной терапии острого ИМ распространимо и на пациентов, перенесших операции на коронарных артериях (КА). Польза от назначения АСК этой категории больных является несомненной. Дело в том, что хирургические вмешательства неизбежно связаны с той или иной степенью повреждения эндотелия и, как следствие, с активацией тромбоцитов. АСК подавляет активацию тромбоцитов, препятствуя развитию раннего стенозирования, рестенозирования КА, шунта или стента. По данным мета-анализа у больных после коронарной ангиопластики назначение АСК сопровождается 53% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) ($p < 0,0001$) [15].

Терапию АСК предпочтительно начинать накануне хирургического вмешательства или в urgentных случаях сразу после него. При более позднем начале лечения АСК как и антикоагулянты не гарантировала и возможность окклюзии венозных шунтов.

Оптимальной дозой для длительного приема после оперативных вмешательств авторы мета-анализа считают 100-160 мг/сут. [15]. Бесспорно, у таких больных антиагрегантная и /или антикоагулянтная терапия должны проводиться комплексно; нельзя не отметить, что АСК входит в любой из таких комплексов [18].

Известно, что у пациентов с нестабильной стенокардией (НС), особенно если это результат нестабильности (уязвимости) атеросклеротической бляшки, тромбоциты находятся в активированном состоянии и регулярно высвобождают вазоактивные медиаторы. Именно поэтому эффект АСК у данной категории пациентов выражен даже в большей степени, чем у пациентов со стабильной стенокардией (СС). Поэтому АСК является препаратом первой линии в лечении больных НС, т.к. снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ. Назначение АСК этой категории пациентов с ИБС сопровождается высокодостоверным ($p < 0,0001$) уменьшением риска серьезных ССО на 46% (мета-анализ Antithrombotic Trialist's Collaboration) [14]. В мета-анализ включены результаты 12 рандомизированных исследований, в которых принимали участие > 5 тыс. пациентов с НС. Эффективность АСК в лечении больных НС была доказана в ряде проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований. В исследовании «Veteran Administration», целью которого являлось изучение влияния терапии АСК в дозе 324 мг/сут. на частоту смерти и развития ИМ у больных НС и в котором участвовали 1266 мужчин (период наблюдения — 6 лет), обнаружили снижение риска ИМ и ВСС на 51% [19]. При этом отсутствовали различия с группой плацебо по частоте кровотечений. Следует отметить, что профилактический (до развития клиники ОКС) прием АСК, снижает частоту развития ИМ и смертность у больных НС, а также уменьшает тяжесть клинических проявлений ОКС. В 1990г были опубликованы результаты Шведского исследования RISC (Research on Instability in Coronary artery disease) [20], в котором у 796 больных нестабильной КБС оценивали эффективность АСК в дозе 75 мг/сут. в сравнении с плацебо. Через 3 и 12 месяцев риск развития ИМ и смерти уменьшался в 2,5-3 раза. Однако необходимо отметить, что в этом исследовании различия в летальности по сравнению с группой больных, получавших плацебо, стали проявляться не сразу, а только с третьего дня приема препарата. Это связали с низкой начальной дозой АСК. Поэтому в первые дни после развития клиники НС или ИМ рекомендовано назначать АСК в дозе 325 мг/сут. с последующим переходом на дозу 75-150 мг/сут. Это правило следует, по-видимому, распространять и на всех больных с ИМ в анамнезе.

Согласно результатам 7 рандомизированных исследований, в которых принимали участие ~3 тыс. пациентов, назначение АСК больным СС сопровождается высоко достоверным ($p = 0,00004$)

33% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий: ИМ + ИИ + сердечно-сосудистая смертность [15].

В шведском, рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) с участием 2035 больных (977 женщин) СС, период наблюдения составил в среднем 50 месяцев. Все больные принимали β -адреноблокатор соталол в средней дозе 160 мг/сут., АСК назначали в дозе 75 мг/сут. В группе АСК по сравнению с плацебо отмечено достоверное уменьшение частоты ИМ и ВСС на 34%; кроме того, снизилась частота сосудистой смерти, инсультов и общая смертность на 22-32% [21].

Перечисленные исследования, построенные по принципам доказательной медицины, указывают на возможность длительного приема АСК при СС и даже НС в минимальной дозе 75 мг/сут. В то же время больные острым ИМ должны получать большие дозы — 150-325 мг/сут., причем в течение первых 3-6 месяцев в комбинации с другими антиагрегантами, антикоагулянтами и/или тромболитиками.

Говоря о возможности комбинирования АСК с другими лекарствами, призванными уменьшить риск серьезных органических поражений при атеросклерозе, нельзя не сказать особо о комбинации аспирина и статинов. На сегодня убедительно показано, что статины помимо способности снижать синтез холестерина путем ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарин коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), обладают рядом так называемых плейотропных эффектов, одним из которых является способность снижать активность тромбоцитов [22,23]. В 2004г опубликован мета-анализ двух крупных, рандомизированных исследований: LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) — 9014 [24], CARE (Cholesterol And Recurrent Events) — 4159 больных [25] и трех сравнительных исследований с использованием ангиографических данных: REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) — 885 [26], PLAC-I (Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries I) — 408 [27], PLAC-II (Pravastatin, Lipid, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries) — 151 [28] для выяснения преимуществ комбинации правастатина (ПС) и аспирина в профилактике преждевременной сердечно-сосудистой смертности [29]. Авторами проанализированы результаты 73900 пациенто-лет наблюдения. Показано, что снижение относительного риска (ОР) фатального и нефатального ИМ составило 31% для комбинации ПС + АСК по сравнению с одной АСК и 26% — для ПС + АСК по сравнению с одним ПС; для ИИ снижение составляло 29% и 31% соответственно. Для интегральной конечной точки — коронарная смерть, нефатальный ИМ, аортокоронарное шунтирование или ангиопластика, ИИ, снижение ОР составило 24% и 13%, соответственно. Это можно считать весьма убедительным доводом в пользу

преимущества комбинированного подхода к лечению и вторичной профилактике органических поражений и преждевременной смерти, связанных с атеросклерозом и тромбозом.

Применение АСК для первичной и вторичной профилактики инсульта заслуживает отдельного обсуждения. Эпидемиологические данные о высокой распространенности инсульта и сопровождающей его значительной инвалидизации больных обуславливают большую не только медико-социальную, но и экономическую значимость его профилактики. На основании результатов исследования ESPS-2 (European Stroke Prevention Study-2) были подсчитаны затраты на профилактику инсульта по сравнению с расходами на лечение. Было показано, что применение АСК у 1 пациента в течение 2 лет дает экономию ~1000 долл. США [30,31]. В целом данные о первичной профилактике инсульта не обнадеживают. Достоверное снижение случаев инсульта у женщин на 17% отмечено в исследовании WHS (Women Heart Study) [32], когда применяли низкую дозу АСК — 50 мг/сут. В исследовании HOT (Hypertension optimal treatment), где применяли аспирин по 75 мг/сут. наряду антигипертензивной терапией до достижения целевых уровней артериального давления (АД), ни у мужчин, ни у женщин не было различий по числу инсультов в группах аспирина и плацебо, хотя в отношении ИМ положительное влияние лечения аспирином было отмечено на 42% у мужчин ($p<0,001$) и на 19% у женщин (недостоверно) [33]. В исследовании PPP (Primary Prevention Project), в котором использовали дозы АСК 100 мг/сут. также с целью первичной профилактики, наблюдали, хотя и недостоверное снижение новых случаев ИМ и инсультов на 31% и 33% соответственно [34].

В отношении применения АСК при уже состоявшемся инсульте можно привести результаты двух крупных исследований. В одном из них доза АСК составляла 50 мг/сут. [30,31], в другом плацебо-контролируемом исследовании CAST (Chinese acute stroke trial) [35] доза аспирина — 160 мг/сут. В европейском исследовании были рандомизированы 6602 пациента с инсультом или ТИА в анамнезе в один из четырех терапевтических режимов: АСК (50 мг/сут.); дипиридамол 400 мг/сут.; АСК + дипиридамол; плацебо. Оказалось, что значимое на 18% снижение новых случаев инсульта отмечено в группе АСК. В исследовании CAST в группы АСК или плацебо были рандомизированы 21106 пациентов с острым ИИ. Уже через 4 недели выяснилось, что случаи смерти или повторного инсульта в группе АСК были на 10% реже; различия статистически значимы.

АСК как компонент первичной профилактики использовалась в двух исследованиях, где вмешательству подвергались врачи [36,37]. В обоих исследованиях была отмечена тенденция к недостоверно-

му росту числа инсультов по сравнению с контролем (22% и 17% соответственно). Применялись достаточно высокие дозы аспирина 160 и 500 мг/сут. Можно предположить, что это могло привести к геморрагическим инсультам.

В 4 из 7 исследований, включенных в мета-анализ [15], проследили влияние терапии АСК на риск развития различных типов инсультов. Оказалось, что риск развития ИИ снизился на 6,9 на 1 тыс., а геморрагического — увеличился, но только на 1,9 на 1 тыс., что в сумме дало снижение риска инсультов в целом на 5,4 на каждую 1 тыс. леченных пациентов. Больные, которые на момент развития у них инсульта в течение некоторого времени уже принимали АСК, имели больше шансов на выживание в ~ 2 раза. По данным мета-анализа среди 18270 больных из более чем 20 многоцентровых, рандомизированных исследований, средняя длительность наблюдения в которых составляла 29 месяцев, терапия АСК способствовала профилактике 36 серьезных ССС, в т.ч. 26 случаев инсульта ($p<0,0001$). Назначение АСК 1 тыс. больным с инсультами и/или ТИА в анамнезе позволило предотвратить 6 случаев ИМ ($p<0,0009$).

Хотя оптимальные дозы АСК для лечения цереброваскулярных заболеваний окончательно не определены, на основании анализа доказательных, рандомизированных исследований предлагается применение небольших доз АСК 50-160 мг/сут. Исключение составляют больные с МА, у которых риск ТЭО один из самых высоких, а оптимальной дозой АСК можно считать 325 мг/сут. [6].

МА является основной причиной ТЭО и одной из основных причин ИИ у пожилых лиц. Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная форма нарушений ритма сердца у взрослых. У лиц > 60 лет она развивается в 2-4% случаев и отмечена практически у каждого шестого человека > 75 лет. Однако вне зависимости от возраста МА является причиной примерно одного из каждых 7 инсультов. У лиц > 80 лет это отношение увеличивается до одного из каждых 4 инсультов. Наиболее распространенной причиной ФП служит КБС.

Изданное «Национальной Ассоциацией по Инсультам» (National Stroke Association) методическое руководство рекомендует прием АСК в качестве первичной профилактики инсультов пациентам >65 лет с ФП и при отсутствии других ФР. Для пациентов в возрасте 65-75 лет с ФП АСК рассматривается как альтернатива варфарину, при условии отсутствия других ФР [38]. Результаты [15] суммируют данные лечения АСК или плацебо 2770 пациентов с МА (4 рандомизированных исследования). Назначение этой категории пациентов АСК снижает риск серьезных ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + смертность от сердечно-сосудистых причин) на 24%. Впрочем, наиболее эффективной следует считать комбинированную терапию АСК + варфарин [39].

Что касается больных с поражением сонных артерий (СА), то вопрос о пользе назначения АСК этой категории пациентов нуждается в дальнейшем изучении. В мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [15] авторам удалось включить данные лишь 6 рандомизированных исследований, в которых участвовали 676 пациентов (5 исследований по эффективности АСК после оперативных вмешательств на СА и одно — у пациентов с бессимптомным стенозом СА). Выявленное снижение на 19% риска серьезных ССО (чаще всего инсульта) на фоне применения АСК было недостоверным по сравнению с плацебо (на 22%).

Как известно, трансплантации сердечных клапанов, особенно митрального, повышают вероятность образования тромбов в полостях сердца и ТЭО. Поэтому пациенты, подвергающиеся такому оперативному вмешательству, должны получать терапию антикоагулянтами и антиагрегантами до конца жизни. Совместное применение АСК и антикоагулянтов позволяет уменьшить частоту развития осложнений. Американские рекомендации по ведению больных пороками сердца предлагают терапию АСК практически всем больным, а добавление варфарина больным, имеющим дополнительные ФР, главные из которых МА и операции на клапанах [40]. В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration, в который были включены результаты 7 исследований, охватывающих ~ 1600 пациентов, снижение риска у больных после операций на клапанах сердца на фоне применения АСК составило 45%.

Авторы этого мета-анализа отдельно оценили результаты лечения больных с облитерирующими ЗПС, в котором объединены данные 9214 пациентов из 42 рандомизированных исследований. Снижение риска серьезных ССС (нефатальный инсульт, нефатальный ИМ или смерть от сердечно-сосудистых причин) на фоне приема АСК составило 23% ($p=0,004$), при этом у больных с перемежающейся хромотой и у больных, перенесших хирургические операции на сосудах нижних конечностей, эффект терапии АСК достоверно не различался. Попытки применить новый ингибитор синтеза ТХ пикотамида не привели к ожидаемому успеху (эффект не отличался от плацебо) [41].

В 2000г в Lancet были опубликованы результаты крупного, многоцентрового исследования PEP-Study (Pulmonary Embolism Prevention) [42], посвященного профилактике венозных тромбозов, в котором изучалось влияние АСК на частоту возникновения тромбозов глубоких вен и тромбоэмболий легочных артерий (ТЭЛА) у 13356 пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу перелома бедра. Перед операцией и после нее в течение 35 дней, дополнительно к другим профилактическим средствам, таким как гепарин в п/к инъекциях больные получали 81 мг/сут. АСК в виде таблеток, покрытых растворимой в кишечнике оболочкой,

или плацебо. Прием АСК привел к уменьшению частоты развития ТЭЛА на 43% ($p=0,002$), симптоматических тромбозов глубоких вен — на 29% ($p=0,03$). ТЭЛА или тромбозы глубоких вен в группе АСК возникали у 105 из 6 679 пациентов (1,6%), а в группе плацебо — у 165 из 6 677 пациентов (2,5%), что соответствовало абсолютному снижению на $9\pm 2\%$ на каждую 1 тыс. случаев и пропорциональному снижению на 36% — 95% доверительный интервал (ДИ) = 19-50%; ($p=0,0003$). Прием АСК предотвращал 4 ± 1 смертельных ТЭЛА на каждую 1 тыс. больных (18 vs 43 смертельных случаев); т.е. снижение на 58%, (95% ДИ = 27%-76%; $p=0,002$).

СД-2 является клиническим состоянием, ассоциированным с особенно высоким риском развития сердечно-сосудистых поражений. Поскольку СД-2 так же, как и большинство сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается повышенной активностью тромбоцитов, увеличением сыровоточного уровня ТХА₂, более быстрым развитием атеросклероза, повышением уровня факторов воспаления (СРБ, факторы некроза опухоли-альфа, другие цитокины) и, соответственно, повышением частоты развития ТЭО, именно больные СД-2 должны получать терапию АСК в ряду других терапевтических мероприятий. Возможность сравнительно легко оценить эффективность терапии позволяет такое осложнение СД-2, как диабетическая ретинопатия. В мета-анализ [15] были включены результаты наблюдений за 4961 больным из 9 исследований, в т.ч. данные исследования ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy) [43,44], в котором участвовали 3711 больных СД-2 (в основном без ИМ и инсульта в анамнезе). Больным назначали 650 мг/сут. АСК или плацебо. У лиц, лечившихся АСК, сосудистые поражения сетчатки наблюдались лишь в 7-8%, что составляло примерно 1/4 от групп плацебо. При этом отсутствовали указания на увеличение числа геморрагических поражений сетчатки или стекловидного тела. В крупном исследовании US Physicians' Health Study оценивалась эффективность применения аспирина в дозе 325 мг/сут. через день в качестве первичной профилактики у мужчин-врачей в США. Отмечено снижение частоты возникновения ИМ на 44% у пациентов в общей группе, которым назначали аспирин, и на 61% — у больных СД-2 [45]. 10,1% пациентов с СД, принявших участие в этом исследовании и получавших плацебо, перенесли ИМ; тогда как среди лечившихся АСК ИМ развился только в 4% случаев. Доказана эффективность применения АСК в качестве меры вторичной профилактики. В упомянутом исследовании ETDRS у больных СД, которым назначали аспирин, частота возникновения ИМ снизилась на 28% [42]. Сходные результаты были получены в другом исследовании, где участвовали 2368 пациентов с СД-2 и коронарной патологией и 8586 пациентов с коронарными нарушениями без СД-2. В конце периода наблюде-

ния (1,5 года) пациенты с СД-2 имели существенно более выраженный эффект от приема АСК; в группе СД-2, прием АСК позволил предотвратить 5 сердечно-сосудистых смертей на каждую 1 тыс. леченных больных, а в группе без СД-2 этот показатель составил лишь 2,1. В целом уровень общей смертности был равен 18,4% и 26,2% соответственно [46].

По-видимому, при ведении больных артериальной гипертензией (АГ) АСК должна рассматриваться в большинстве случаев как неотъемлемая часть комбинированной терапии. В исследовании HOT с участием 18790 пациентов с уровнем диастолического артериального давления 100–110 мм рт. ст., при назначении аспирина наряду с антигипертензивной терапией риск возникновения ССЗ снизился дополнительно на 15%, в т.ч. ИМ — на 36% [47]. Указный успех, по мнению авторов, был бы невозможен без достижения целевых уровней АД при назначении только антигипертензивной терапии.

В настоящее время большинством международных рекомендаций признана целесообразной профилактическая доза АСК — 75–150 мг/сут., при высоком риске ТЭО — 325 мг/сут., как обладающие наилучшим соотношением эффективности/безопасность. Несмотря на то, что в некоторых рандомизированных исследованиях проведены сравнения эффективности АСК в дозах < 75 и ≥ 75 мг/сут., и эти сравнения не выявили достоверных различий между результатами двух режимов назначения АСК, эффективность АСК в дозах < 75 мг/сут. гораздо менее изучена, чем эффективность АСК в дозе ≥ 75 мг/сут. Поэтому вопрос о том, являются ли дозы АСК < 75 мг/сут. также эффективны, как и дозы АСК ≥ 75 мг/сут. остается открытым. В то же время назначение высоких доз АСК (> 500 мг) не выявило особых преимуществ по сравнению с меньшими [5,6,15,36,39,42]. По данным мета-анализа снижение риска ССО на фоне применения АСК в дозе 500–1500 мг/сут. составило 19%, в дозе 160–325 мг/сут. — 26% и в дозе 75–150 мг/сут. — 32% [15]. Одновременно на фоне применения доз < 75 мг/сут. АСК отмечен меньший эффект — снижение риска на 13% (p=0,05). Результаты ряда других аналитических работ также подтвердили, что минимальная эффективная доза АСК при многих заболеваниях, являющихся показаниями к ее применению, составляет 75 мг/сут., причем ее повышение обычно не увеличивает эффективность [5,42].

Показательным примером эффективности малых доз АСК может служить исследование «Dutch» TIA (Dutch Transient ischemic Attacks) [48], в котором по данным, полученным из 60 больниц Голландии, был сопоставлен эффект АСК в дозах 30 и 300 мг/сут. у 3131 больного, перенесшего ТИА или нетяжелый ИИ. Статистически достоверных различий частоты сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами не обнаружено.

АСК блокирует лишь один путь активации тромбоцитов — связанный с ингибированием ЦО. В последние годы появились новые пероральные препараты, тормозящие аденозиндифосфат (АДФ)-зависимую активацию ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — тиклопидины [49].

Роль тиклопидина при вторичной профилактике ИМ была изучена в исследовании STAMI (Ticlopidine vs aspirin after myocardial infarction) — двойном слепом, многоцентровом исследовании, включавшем 1470 больных острым ИМ, лечившихся в остром периоде с помощью тромболитической терапии (ТЛТ). 736 больных после выписки из стационара продолжали получать АСК (160 мг/сут.), 734 больных — тиклопидин (500 мг/сут.). Исследование продолжалось 6 месяцев, конечными точками служили ИМ, инсульт, стенокардия с документированной ишемией миокарда, сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин. Частота всех учитываемых событий в обеих подгруппах составила 8%, т.е. эффективность АСК и тиклопидина после перенесенного ИМ не отличалась [50].

Сравнительное изучение эффективности АСК и клопидогреля проведено в международном, двойном слепом исследовании CAPRIE (Clopidogrel vs aspirin in Patients at risk of ischaemic events). В это исследование были включены 19185 больных с атеросклерозом, перенесших ИИ или ИМ, или имеющие клинически выраженный атеросклероз периферических артерий. В течение 1–3 лет пациенты получали клопидогрель 75 мг/сут. или АСК 325 мг/сут. В группе больных, применявших клопидогрель, ОР ИИ, ИМ или сосудистой смерти оказался несколько ниже, ежегодно указанные события развивались у 5,32% пациентов, принимавших клопидогрель, у 5,83% больных, лечившихся АСК. На фоне терапии клопидогрелем достоверно чаще появлялась кожная сыпь, развивалась диарея, на фоне терапии АСК — чаще встречались жалобы со стороны ЖКТ. В целом, оба препарата хорошо переносились, частота их отмены из-за развития побочных эффектов была одинаковой и не превышала 10% [51].

Результаты исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) и CHARIZMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) [53] показали, что комбинация клопидогреля и АСК имеет преимущества у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности у больных с ОКС без подъемов сегмента ST по сравнению с монотерапией АСК на фоне введения гепарина. В исследовании CHARIZMA больные на базовой терапии аспирином (75–162 мг/сут.) были рандомизированы на группы: клопидогрель 75 мг/сут. (n=7802) или плацебо (n=7801). Больные относились к категории высокого риска: у 78% были выраженные симптомы КБС (37,45%) или цереброваскулярной болезни (27,7%), у 18,2% — ЗПС. В 42%

случаев имели место СД и в 33,% — ожирение. Оказалось, что по первичным конечным точкам (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт) между группами клопидогрель + аспирин и плацебо + аспирин различий не было ($OR=0,93$; $p=0,22$). По вторичным конечным точкам различия были статистически значимыми, но не выраженными — 16,7% vs 17,9% ($OR=0,92$, $p=0,04$) [53].

Большинство клинических исследований свидетельствуют, что комбинация АСК + дипиридамол не превосходит по профилактике сосудистых катастроф монотерапию АСК. Некоторое преимущество этой комбинации продемонстрировано только у пациентов, ранее перенесших ИИ или ТИА.

Побочные эффекты

Аспирин может иметь индивидуальную непереносимость, что приводит к нежелательным осложнениям — аспириновая бронхиальная астма, анемия и агранулоцитоз. Существуют опасения относительно неблагоприятного тератогенного действия, поэтому АСК не назначают женщинам в первом триместре беременности. Однако наиболее частыми осложнениями являются поражения проксимальных отделов ЖКТ. Самые тяжелые из них — это образование острых язв и/или эрозий желудка и 12-перстной кишки с возможностью кровотечения и перфорации. По данным мета-анализа побочных эффектов при лечении нестероидными противовоспалительными средствами аспирин занимает некую промежуточную позицию, уступая первенство по частоте осложнений индометацину, ибупрофену и некоторым другим препаратам [54]. Однако эта проблема достаточно серьезна и для АСК. Мета-анализ 24 рандомизированных, контролируемых исследований с участием ~ 66 тыс. больных показал, что гастроинтестинальные геморрагии встречаются у 2,47% кардиологических больных, леченных АСК и только у 1,42% получавших плацебо: OR 1,68 (95% ДИ 1,51-1,88) [55].

Испанские исследователи [56] проанализировали 2105 случаев острого кровотечения или перфорации у больных, поступивших в мадридские больницы за пять лет и сравнили их с 11500 контрольных случаев. В первой группе 287 человек (13,6%) длительно принимали аспирин, а во второй группе — 837 (7,3%); OR тяжелых желудочно-кишечных осложнений оказался равным 2,0 (1,7-2,3). Примечательно, что для лиц, лечившихся кишечнорастворимыми формами лекарства, OR составил 2,3 (1,6-3,2), а для лиц, принимавших обычный аспирин, — 1,9 (1,6-2,3); различия недостоверны. Зависимости от дозы лекарства в диапазоне 75-300 мг/сут. различий также не выявлено. Авторы отмечают, что наиболее опасным в плане указанных осложнений является период первых двух месяцев лечения ($OR=4,5$; 2,9-7,1). Таким образом, это исследование убедительно показало, что прием

препаратов АСК в низкой дозе (75 мг/сут.) и таблеток со специальным кишечнорастворимым покрытием не гарантирует от опасных желудочно-кишечных осложнений. Более того, есть данные другого мета-анализа, показывающие, что применение таблеток аспирина в низких дозах и с кишечнорастворимой оболочкой даже увеличивает риск желудочно-кишечных кровотечений примерно втрое [57].

Следует иметь ввиду, что помимо риска кровотечений, который повышен при язвенной болезни в анамнезе, у пожилых больных, при одновременном приеме других ulcerогенных препаратов (резерпин, кортикостероиды) частой клинической проблемой при назначении АСК являются такие побочные эффекты со стороны ЖКТ, как эрозивный гастродуоденит и диспепсические симптомы. Эти симптомы в настоящее время принято трактовать как проявление гастро-эзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Проявлениями ГЭРБ являются кардиалгии, тахикардия, нарушения внутрисердечной, в т.ч. атриовентрикулярной проводимости, одышка, потливость, чувство жара или озноба, эмоциональная лабильность, головокружение, головная боль, которые, по сути, свидетельствуют о вегетативной дисфункции в ответ на регургитацию желудочного содержимого в пищевод. Загрудинная локализация боли при ГЭРБ может привести к диагностическим ошибкам. У многих больных ГЭРБ сочетается с КБС, и тогда боли у таких больных могут быть истинно коронарного и псевдокоронарного генеза. Характер, а подчас и локализация болей, при этих заболеваниях имеют весьма большое сходство, а нередко ГЭРБ провоцирует приступ стенокардии.

Хотя применение АСК может спровоцировать ГЭРБ, обнадеживают данные о том, что такая терапия уменьшает вероятность заболевания аденокарциномой пищевода. В эпидемиологическом исследовании ирландских онкологов показано, что использование аспирина и других противовоспалительных средств ассоциировалось с уменьшением риска болезни, известной как «пищевод Баррета» (доброкачественная гиперплазия нижнего сегмента слизистой пищевода), а также аденокарциномы пищевода. Для указанных заболеваний OR в связи с лечением АСК составлял 0,53 (0,95% ДИ 0,31-0,90) и 0,57 (0,95% ДИ 0,36-0,93) [58].

Что касается терапии со стороны расстройств ЖКТ, индуцированных АСК, то их можно эффективно лечить теми же препаратами, что и язвенную болезнь, и ГЭРБ. Как правило, рубцевание язвы происходит быстрее после отмены АСК, при этом условия сроки рубцевания аналогичны срокам рубцевания при язвенной болезни — на 4-8 неделе лечения. Значительно труднее добиться рубцевания язвы и клинического улучшения при продолжении приема самого ulcerогенного фактора, в данном случае АСК. Клинические проявления ГЭРБ, впрочем как

и язвенной болезни, можно значительно ослабить с помощью антацидов, блокаторов H_2 гистаминовых рецепторов или блокаторов протонной помпы. Для рубцевания язвы необходима комплексная терапия, включающая средства против *H. pylori*.

Создание новых подходов к терапии и профилактике АСК-обусловленных поражений проксимальных отделов ЖКТ — важная задача клиницистов и фармацевтов. В этом плане вызывает интерес препарат Кардиомагнил®, который представляет собой комбинацию АСК в наиболее эффективных и безопасных дозах — 75 или 150 мг/сут. с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния.

Цель антисекреторной терапии — уменьшить повреждающее действие кислого желудочного содержимого на слизистую оболочку пищевода. Антацидные препараты нейтрализуют соляную кислоту, инактивируют пепсины, адсорбируют желчные кислоты и лизолецитин, стимулируют секрецию бикарбонатов, оказывают цитопротективное действие, улучшают эзофагеальное очищение и облегчают работу желудка, что способствует повышению тонуса нижнего эзофагеального сфинктера. Для лечения ГЭРБ, в т.ч. вызванного приемом АСК, лучше использовать жидкие невсасываемые алюминий и магний, содержащие антациды. Принимать их следует через 1,5–2 ч после еды и на ночь. Невсасываемые антациды являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения заболеваний желудка, в т.ч. язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя главным образом соляную кислоту, в результате чего пепсин становится неактивным. Гидроокись магния, входящая в состав Кардиомаг-

нила® является быстродействующим антацидом, в отличие, например, от гидроокиси алюминия. При этом гидроокись магния не влияет на всасываемость АСК. Поэтому широкое использование в практике препарата Кардиомагнил®, обладающего отличным соотношением стоимость/эффективность, позволит повысить переносимость АСК у многих пациентов.

Ранее широко использовались блокаторы гистаминовых H_2 -рецепторов: циметидин (I поколение), ранитидин (II поколение), фамотидин (III поколение), низатидин (аксид) (IV поколение) и роксатидин (V поколение). Эти средства эффективно снижают базальную, ночную, стимулированную пищей и лекарственными препаратами, секрецию соляной кислоты в желудке, тормозят секрецию пепсина.

В настоящее время препаратами первого ряда в лечении ГЭРБ, язвенной болезни и эрозивного гастрита являются ингибиторы протонной помпы (фермента H^+ , K^+ -АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и являющегося последним этапом в процессе синтеза соляной кислоты). Накапливаясь в секреторных канальцах париетальной клетки, ингибиторы протонной помпы конвертируются в сульфонамидные производные и, связываясь посредством ковалентной связи с молекулами цистеина H^+ , K^+ -АТФазы, необратимо блокируют фермент и синтез HCl , вне зависимости от природы стимулирующего фактора, в т.ч. у больных, леченых АСК. Понимая это обстоятельство, следует помнить, что в большинстве случаев Кардиомагнил® обеспечивает оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

Литература

- Levy D, Garrison R, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med* 1990; 322: 1561–6.
- Lip GYH, Blann AD. Does hypertension confer a prothrombotic state? *Circulation* 2000; 101: 218–20.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Eng J Med* 1992; 329: 381–6.
- Ridker PM. The pathogenesis of atherosclerosis and acute thrombosis: relevance to strategies of cardiovascular prevention. In: Manson JE, Ridker PM, Gaziano JM, Hennekens CH, eds. *Prevention of Myocardial Infarction*. N-Y, Oxford University Press, 1996: 32–54.
- Wong ND, Ridker PM. Thrombosis, inflammation, and infection. In: *Preventive cardiology. A Practical Approach*, 2nd edition, Wong ND, Black HR, Gardin JM, eds. McGraw-Hill Co. Inc., 2005; 321–37.
- Dalen JE, Aspirin to Prevent Heart Attack and Stroke: What's the Right Dose? *Am J Med* 2006; 119(3): 198–202.
- Metha J, Metha P. Platelet function studies in heart disease. VI. Enhanced platelet aggregate formation activity in congestive heart failure. *Circulation* 1979; 60: 497–503.
- Patrono C. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177–84.
- Heavy DJ. Aspirin causes short-lived inhibition of bradykinin-stimulated prostacyclin production in man. *Nature* 1985; 318: 186–8.
- Davie AP, Love MP, McMurray JV. Even low dose aspirin inhibits arachidonic acid-induced vasodilatation in heart failure. *Clin Pharm Ther* 2000; 67: 530–7.
- Cleland JGF. Anticoagulant and antiplatelet agents. In: Poole-Wilson P, Collucci WS, Massie BM et al. (eds.): *Heart Failure*, 1st ed. London, Churchill Livingstone, 1997; 759–73.
- Cleland JGF. Aspirin. In: D.L. Mann. *Heart Failure*, 2004, Elsevier Inc.; 660–9.
- Jansson J-H, Nilsson TK, Jonson O. Von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in 10-year follow-up of survivors of acute myocardial infarction. *Heart* 1998; 80: 334–7.
- Grosser N, Schröder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1345–8.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration Group. Collaborative metaanalysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2i: 349–60.
- Chadow HL, Feit A, Rafii S. Ischemic heart disease. In: "Hypertension" ed/ by S. Oparil & M.A. Weber; W.B. Saunders Co., 2000, pp 539–46.

18. Rasoul S, Ottervager JP, de Boer M-J, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: results of the ELISA-2 trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 1401-7.
19. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veteran Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1983; 309: 396-403.
20. 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* 1988; 336: 827-30.
21. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahanmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
22. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins — implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
23. Kearney D, Fitzgerald D. The antithrombotic effects of statins. *JACC* 1999; 33: 1305-7.
24. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and deaths with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
25. Sacs FM, Pfefer MA, Moye LA, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events trial investigator. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-19.
26. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AJ, et al. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderate elevated serum cholesterol levels: the regression Growth Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91: 2528-40.
27. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, et al. Pravastatin limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *JACC* 1995; 26: 1133-9.
28. Crouse Jr, Bytton RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipid, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-9.
29. Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A, et al. Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease. Randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses. *Arch Intern Med* 2004; 164: 40-4.
30. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European stroke prevention study-2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
31. Urbano LA, Bogousslavsky J. Antiplatelet drugs in ischemic stroke prevention: from monotherapy to combined treatment. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 1):74-80.
32. 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.
33. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low doses of aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351: 1755-62.
34. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
35. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
36. Steering Committee of the physicians' Health Study Group. Final report of the aspirin component of the on going physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
37. Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
38. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, et al. Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: stroke prevention in atrial fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
40. The ACC/AHA Task Force for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *JACC* 1998; 32(5): 1486-580 & ACC/AHA Task Force Practice Guidelines 2000.
41. Balsano F, Violi F, ADEP Group. Effect of picotamide on the clinical progression of peripheral vascular disease. A double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1993; 87: 1563-9.
42. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302. [Medline].
43. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study. *JAMA* 1992; 268: 1292-300.
44. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 525.
45. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical review). *Diabet Care* 1997; 20: 1767-71.
46. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
47. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, for the 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: 1755-62.
48. The Dutch TIA Study Group. The Dutch TIA trial: protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or nondisabling stroke. *Stroke* 1988; 19(4): 512-7.
49. Behan MWH, Storey RF. Antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Postgraduate Medical J* 2004; 80: 155-64.
50. Scrutinio D, Cimminiello C, Marubini E, et al. Ticlopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial. *JACC* 2001; 37(5): 1259-65.
51. CAPRIE Study Group. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Final results *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
52. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706-17.
53. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
54. Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual NSAIDs. Results of a collaborative meta-analysis. *Br Med J* 1996; 312: 1563-6.
55. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *Brit Med J* 2000; 321: 1183-7.
56. Abajo F J, Rodriguez L A. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations *BMC. Clin Pharmacol* 2001; 1: 1-9.
57. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413-6.
58. Anderson LA, Johnston BT, Watson RGP, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Esophageal Inflammation-Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence. *Cancer Research* 2006; 66: 4975-82.

Получили 07/07-2006