

Проблемы приверженности больных, перенесших инфаркт миокарда, профилактическому приему ацетилсалициловой кислоты. Результаты исследования АСТ

В.М. Горбунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

Compliance to preventive aspirin therapy in patients after acuter myocardial infarction. ACT Study results.

V.M. Gorbunov

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Целями исследования АСТ (Aspirin underutilization and compliance in Cardiovascular diseases Treatment), выполненного в 2007-2008 гг. были определение отношения врачей к длительной профилактике малыми дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) и выработка мер по улучшению приверженности больных лечению с помощью специально разработанного опросника. Исследование было проведено в 18 странах Европы, Латинской Америки и Азии. Несмотря на то, что прием АСК был рекомендован > 90 % больных, перенесших инфаркт миокарда, приверженность препарату была недостаточной: хорошая приверженность была отмечена лишь у 63 % больных европейцев и 54 % латиноамериканцев. Наиболее эффективными мерами по улучшению ситуации врачи, участвовавшие в исследовании, признали использование материалов, демонстрирующих профилактическую эффективность длительного приема АСК и, в особенности, формирование совместной договоренности врача и пациента по этому вопросу. Успешное практическое использование таких мер предполагает достаточную глубину познаний врача в области доказательной кардиологии и пересмотр отношений "врач-пациент" в сторону большей "демократизации".

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, инфаркт миокарда, приверженность (compliance), исследование АСТ.

The ACT Study (Aspirin underutilization and compliance in Cardiovascular diseases Treatment; 2007-2008) was aimed at evaluating the doctors' views on long-term, low-dose preventive therapy with acetylsalicylic acid (ASA), as well as at developing the strategy on improving patients' compliance via a specialised questionnaire. The study took place in 18 European, Latin American, and Asian countries. Despite the fact that ASA therapy was recommended to >90 % of the patients after acute myocardial infarction, the treatment compliance was not adequate: for example, good compliance was observed only in 63 % and 54 % of European and Latin American patients, respectively. The most effective measures to increase the patients' compliance, as reported by the participating physicians, were using the evidence on preventive effectiveness of long-term ASA therapy, and achieving a consensus between a doctor and a patient. Implementation of these measures requires good knowledge of evidence-based cardiology by the doctors, and more "democratic" doctor-patient relationship.

Key words: Acetylsalicylic acid, myocardial infarction, compliance, ACT study.

© Горбунов В.М., 2010
e-mail: vgorbunov@gnicpm.ru

[Горбунов В.М. — руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний].

Известно, что ацетилсалициловая кислота (АСК) является уникальным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Сравнительно давно выполненные исследования показали, что профилактический прием АСК уменьшает ССО у больных со стабильной (СС) [1] и нестабильной [2] стенокардией (НС), ранее перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [3], а также с транзиторной церебральной ишемией или инсультом (МИ) [4,5]. В перечисленных исследованиях была убедительно подтверждена превентивная эффективность малых доз препарата.

Необходимо отметить, что другие антитромбоцитарные средства не столь эффективны как АСК. Это объясняется тем, что прием АСК вызывает не только антитромбоцитарное действие, но и, независимо от последнего, другие различные эффекты, которые можно определить как противовоспалительные [6]. АСК оказывает влияние не только на медиаторы воспаления — цитокины, но и на оксид азота (NO).

Противовоспалительный эффект АСК был подтвержден в исследовании 543 изначально здоровых мужчин, у которых в течение 8-летнего наблюдения развились ИМ, МИ или венозный тромбоз в сравнении с контрольной группой (КГ), у пациентов, у которых эти заболевания не наблюдались — Physicians' Health Study [7]. У мужчин, относящихся к самой верхней квартили распределения по уровню С-реактивного белка (СРБ) в крови, по сравнению с больными из самой нижней квартили распределения по этому показателю, было отмечено увеличение риска ИМ в 3 раза, а ишемического МИ в 2 раза, причем независимо от курения и других факторов риска (ФР). Прием АСК ассоциировался с уменьшением риска ИМ на 50 % именно у мужчин, относящихся к самой верхней квартили распределения по уровню СРБ в крови ($p < 0,02$); тогда как у пациентов из самой нижней квартили распределения по этому показателю отмечалось существенно меньшее снижение риска ИМ — на 14 %.

Таким образом, уже в 90 г прошлого века были достаточно подробно изучены различные аспекты профилактического эффекта АСК. Вместе с тем, в те же годы остро обозначилась проблема недостаточного использования АСК у пациентов, которым препарат объективно показан — underuse (underutilization) of aspirin. По данным популяционного исследования Nova Scotia Health Service Survey 1995 к моменту обследования АСК больные с перенесенным ИМ принимали АСК в 55 % случаев, с перенесенным МИ — в 47 %, с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) — в 54 %. Важно отметить, что исключение из анализа лиц, которым прием АСК был противопоказан, статистически достоверно не изменило эти показатели. Таким образом, в избранной популяции лишь 53 % пациентов с сердечно-сосудистыми заболева-

ниями (ССЗ) принимали АСК с целью профилактики [8].

Такая диспропорция сохранилась до нашего времени. Ярким примером является проблема профилактического использования АСК у больных, перенесших ИМ. По данным American Heart Association/American Stroke Association [9] через 6 лет повторный ИМ в этой группе (гр.) пациентов произойдет у 18 % мужчин и 35 % женщин, МИ — у 8 % мужчин и 11 % женщин. Прием небольших доз АСК достоверно снижает риск вышеупомянутых ССО и сердечно-сосудистой смертности. В когорте 18 778 больных высокого риска, перенесших ИМ, 27-месячный прием АСК уменьшил вероятность ССО на j , нефатального ИМ — на $\square$, нефатального инсульта — на j , общей сердечно-сосудистой смертности — на $1/6$ [10]. В авторитетных Европейских и Североамериканских Руководствах [11-13] больным, перенесшим ИМ, рекомендуют профилактический прием малых доз АСК (до 325 мг/сут.).

Несмотря на то, что, по данным National Acute Myocardial Infarction Project (14) ситуация с приемом АСК у больных, госпитализированных по поводу ИМ, улучшается, приверженность таких пациентов длительной профилактике с помощью АСК в мировом масштабе изучена мало. Поэтому актуальность исследования АСТ (Aspirin underutilization and compliance in Cardiovascular diseases Treatment), целью которого являлось определение отношения врачей к длительной профилактике малыми дозами АСК и выработке мер по улучшению приверженности больных последней с помощью создания специального опросника, не вызывает сомнений.

Дизайн исследования АСТ

Исследование было проведено в 18 странах Европы, Латинской Америки и Азии. В сотрудничестве World Heart Federation и спонсора (Компания Bayer Schering Pharma AG) была разработана серия ключевых вопросов, относящихся к проблемам вторичной профилактики и повышения информированности больных, перенесших ИМ [15]. Вопросы были проверены на случайной выборке, состоящей из 20 врачей Германии, Италии и Мексики. Выбор был обусловлен двумя факторами: (1) значительной этнической и культурной разнородностью этих государств; (2) доступностью АСК как общепринятого средства вторичной профилактики ИМ. У отобранных врачей был, как минимум, пятилетний опыт работы, они принимали решения по тактике ведения минимум 50 пациентов, перенесших ИМ, и регулярно назначали АСК. Исследование было выполнено квалифицированными интервьюерами. Корректированный “пилотный” вариант опросника был разослан 4337 врачам в Италии и Германии, отклик составил 18 % ($n=789$). Результаты этой “пилотной” фазы были учтены при составлении

окончательной версии опросника, которую использовали в исследовании.

Эта версия состояла из 9 разделов, включавших, так называемые, открытые вопросы (open-ended questions), предполагавшие развернутые ответы. Варианты ответов были ранжированы соответственно шкалам Лайкерта (от “совсем не согласен” до “полностью согласен”), либо от 1 до 9. Опросник был переведен в форму online и отправлен для заполнения врачам, отобранным случайным образом, в разных странах (Бразилия, Венесуэла, Германия, Индонезия, Италия, Китай, Ливан, Объединенные Арабские Эмираты, Польша, Россия, Саудовская Аравия, Сербия, Тайвань, Финляндия, Швейцария, Южная Корея, Япония). Исследование проводилось в 2007–2008 гг. В дополнение к опроснику, переведенному с английского на родные языки участников, врачи получили также специальную инструкцию по работе с online версией опросника (в некоторых странах вопросы задавались по телефону или во время интервью).

Всех участников исследования просили давать ответы в абсолютных величинах или, по возможности, в процентах на вопросы, относящиеся к регистрации пациентов с ИМ, их медицинской документации и назначений. На некоторые вопросы были возможны различные варианты ответов. Для оценки приверженности больных приему лекарственных препаратов существуют различные методы; ни один из них в настоящее время не является “золотым стандартом”. В исследовании АСТ был использован субъективный метод: врачей просили оценить приверженность приему АСК на основании медицинской документации, информации о повторных назначениях препарата и общения с больными. Опросники с пропущенными, неполными или некорректными ответами не были включены в итоговый анализ. Приверженность (полная, частичная, низкая) длительному приему АСК анализировалась во взаимосвязи с дозировками, фактом комбинированной или монотерапии, регулярностью контактов пациента с врачом.

Основные результаты исследования

Характеристика врачей. Были получены ответы в общей сложности от 7363 врачей. Наиболее широко были представлены Италия (n=1685), Россия (n=401) и Польша (n=205). В Европе 43 % участников составили врачи общей практики, 26 % — специалисты по внутренним болезням, 27 % — кардиологи, 14 % указали другие специальности. В Латинской Америке преобладали кардиологи и специалисты по внутренним болезням. Большинство врачей в Европе работало на базе поликлиник. В Латинской Америке большинство участников были зарегистрированы одновременно в поликлинике и стационаре.

Характеристика больных. Среднее число больных на одного врача составило 201 в Европе и 166 в Латинской Америке. Большинство пациентов были мужчинами (60–73 %), в возрасте 50–70 лет; только в Финляндии был относительно велик процент больных > 70 лет (48 %). В Европе у 18 % пациентов давность ИМ была < 6 мес., у 19 % — 6–12 мес., у 20 % — в пределах 2 лет, у 19 % — в пределах 3 лет; у 24 % давность ИМ составила > 3 лет. В Латинской Америке проценты составили — 13 %, 28 %, 17 %, 26 % и 18 % соответственно.

Дозировки АСК. Рекомендованные дозы АСК в Европе и Латинской Америке достоверно отличались. В Европе наиболее распространенная доза составила 100 мг/сут., однако эту дозу рекомендовали только 50 % врачей в Латинской Америке. В Бразилии 44 % врачей использовали дозу 200 мг/сут., в то время как в Венесуэле 84 % врачей рекомендовали своим пациентам дозу 81 мг/сут. В Европе преобладала монотерапия АСК, в то время как в Латинской Америке АСК преимущественно назначалась в составе комбинированной терапии.

Назначение АСК и приверженность больных. Длительная терапия АСК была рекомендована в среднем 90 % пациентов. Остальным АСК не назначали в основном в связи с непереносимостью (34 % в Европе и 40 % в Латинской Америке) и ожидания побочных эффектов (ПЭ) — 32 % в Европе и 28 % в Латинской Америке. Приверженность больных лечению врачи расценили как недостаточную. В Европе полностью привержены профилактическому приему АСК 63 % больных, частично — 20 %, плохая приверженность отмечена у 9 %. В Латинской Америке хорошая приверженность лечению была отмечена лишь у 54 % больных. Приверженность достоверно ($p < 0,00001$) зависела от дозы, факта комбинированной либо монотерапии (этот факт был наиболее существенен для стран Латинской Америке и связан с местными особенностями формулировки диагноза ИМ и “острый коронарный синдром” — ОКС) и регулярности контакта с врачом. Доля врачей, поддерживавших регулярные контакты со своими пациентами, варьировала в разных странах в широких пределах (28–85 %); причины потери контактов больных с врачами были неясны в > 50 % случаев.

Отношение врачей к длительному профилактическому приему АСК. Большинство врачей (86 % в Европе и 81 % в Латинской Америке) согласны с современными научными представлениями о профилактической роли АСК у больных, перенесших ИМ. Лишь меньшинство (~ 5 %) полагало, что прием АСК может быть в определенный момент прекращен у “стабильных” пациентов. Важно, что большинство врачей (79 % в Европе и 82 % в Латинской Америке) уверены в том, что профилактическая эффективность малых доз АСК научно доказана. По этому вопросу был “достигнут консен-



Рис. 1 Эффективность различных способов улучшения отношения пациентов с ИМ к долгосрочному лечению препаратами АСК (Россия).

сус” во всех странах, где проводилось исследование. В то же время значительный процент врачей в Европе и особенно в Латинской Америке (вполне обоснованно) полагает, что необходимы дальнейшие образовательные усилия по следующим важным вопросам:

- оптимальная дозировка АСК у пациентов с различными заболеваниями;
- грамотное использование АСК в комбинированной профилактической терапии;
- возможные противопоказания к АСК при необходимости сочетания препарата с другими медикаментами;
- оптимальный подход к назначению АСК при наличии у пациента серьезных сопутствующих заболеваний, требующих постоянного медикаментозного лечения.

Отношение врачей к мероприятиям по повышению приверженности пациентов длительному приему АСК. По этому вопросу мнения врачей разных стран в значительной степени совпали. Наиболее эффективными признаны использование материалов, демонстрирующих профилактическую эффективность длительного приема АСК и, в особенности, совместная договоренность врача и пациента по этому вопросу. Врачи Латинской Америки признали эффективными (> 7 баллов) большее число мер из предложенного списка.

Особенности результатов, полученных в России

Данные, полученные в России, практически не отражены в итоговой публикации [15]. Информация

предоставлена компанией Schering Pharma AG. Исследование было проведено в 12 городах, включая Москву и Санкт-Петербург. Все участники (n=401) — врачи поликлиник. Среднее число больных, перенесших ИМ, наблюдавшихся одним врачом, составило 388, что было существенно больше, чем в других странах. Распределение больных по давности заболевания практически не отличалось от такового в других странах Европы. “Среднестатистический” российский пациент — мужчина (соотношение мужчин и женщин — 65/35 %) в возрасте 50-60 лет с давностью ИМ ~ 2 года. Длительная терапия АСК была рекомендована в среднем 83 % больных, что несколько меньше, чем в других странах. Основной причиной отказа от назначения препарата было опасение ПЭ. Полностью привержены лечению АСК были 59 % больных, частично — 27 %, у 7 % врачи оценили приверженность как плохую. В течение 2007г врачами был полностью потерян контакт с 10 % пациентов.

88 % участников из России считали необходимым назначение АСК после ИМ. Одновременно полагали в принципе возможным при определенных условиях прекращение профилактического приема АСК 12 % опрошенных, что несколько больше, чем в других странах (напомним, что было возможно несколько вариантов ответов от “полностью не согласен”, до “полностью согласен”). Российские врачи сочли высокоэффективными (>7 баллов) достаточно большое число мероприятий, направленных на повышение приверженности пациентов приему АСК (рисунок 1). В этом отноше-

нии результаты, полученные в России, ближе к таковым в Латинской Америке, нежели в других странах Европы.

Практическое значение результатов исследования

Проведенное исследование имело свои ограничения [15]. На результаты, безусловно, повлиял относительно низкий отклик врачей в большинстве стран за исключением Италии. Оценка врачами приверженности пациентов носила субъективный и преимущественно качественный характер; возможно, требуется количественное подтверждение полученных результатов. Впрочем, по мнению авторов, изучение необходимости дать такую оценку имело и положительную сторону — внимание врачей было обращено на сложные проблемы вторичной профилактики ИМ и проявление инициативы в повышении информированности больных. Потеря контакта с пациентом в ряде случаев могла быть не следствием низкой приверженности лечению, а связана с особенностями системы здравоохранения (например, в Финляндии) либо с участием в исследовании врачей, работающих в стационаре (в России такие участники отсутствовали). Наконец на результаты могли повлиять некоторые частные факторы: риск ССО, сопутствующие заболевания у того или иного пациента; стоимость препарата и др.

Тем не менее, полученные результаты весьма показательны. Их можно кратко суммировать следующим образом. Практически все врачи согласны с тем, что после перенесенного ИМ необходим пожизненный прием небольших доз АСК и интересуются у своих больных — принимают ли те препарат. Хотя прием АСК был рекомендован ~ 90 % (в России — 83 %) больных, с учетом снижения приверженности лечению и потерь контактов с пациентами доля больных, ежедневно принимавших АСК, составила только 60 %. Одной из основных причин отказа от назначения АСК было опасение развития ПЭ препарата — не менее 25 % во всех странах.

В связи с этими результатами важно отметить, что высокий риск повторных ССО у многих больных, перенесших ИМ, связан не только с общей проблемой “неприверженности пациента”. Имеются научные доказательства того, что плохой прогноз у таких больных связан с прекращением приема АСК. Уже в достаточно давнем исследовании [16] было показано, что факт назначения после выписки из стационара АСК больным, перенесшим ИМ, влиял на смертность. При этом для получения достоверных различий оказалось достаточно 6-месячного наблюдения (в исследование были включены 4149 пациентов, 76 % была назначена АСК). Риск смерти у больных, лечившихся АСК, оказался достоверно ниже даже после поправки на демографические, клинические факторы и учета сопутствующей терапии: относительный риск (ОР)

— 0,77; доверительный интервал (ДИ) — 0,61-0,98. В другом исследовании [17] пациенты, перенесшие ИМ, были разделены на три гр.: “приверженные”, “неприверженные” и “резистентные к АСК”. “Неприверженными” считались пациенты, признавшие, что не выполняют рекомендации врача по медикаментозной терапии. К резистентным относили больных, у которых, несмотря на регулярный прием АСК, отсутствовало влияние препарата на тромбоциты (оценивалось на основании образования тромбоцитами тромбосана). Наблюдение проводили в течение 12 мес., “неблагоприятными исходами” считали смерть, повторный ИМ, госпитализацию по поводу НС; отдельно учитывались также любые другие случаи поступления в стационар, связанные с ССЗ. Частота “неблагоприятных исходов” и госпитализаций у “неприверженных” больных оказалось весьма значительной — 42 % и 67 % соответственно. В то же время частота этих же событий у “резистентных” была значительно меньше — 11 % и 11 %; по этим показателям данная гр. практически не отличалась от “благополучной” гр. “приверженных” пациентов — 6 % и 11 %, соответственно. Эти результаты свидетельствуют не только о необходимости регулярного приема АСК больными, перенесшими ИМ, но и об относительности понятия “резистентность к АСК” и многообразии механизмов превентивного эффекта препарата. Опасность прекращения приема АСК пациентами с высоким риском ССО подтверждена также в недавно выполненном исследовании [18].

При рассмотрении результатов исследования АСТ обращает на себя внимание значительное различие между процентом больных, которым был рекомендован прием АСК (~ 90 %) и процентом больных, реально регулярно принимающих препарат (~ 60 %). Здесь специалисты столкнулись со специфической проблемой приверженности приему препарата, не влияющему непосредственно на самочувствие больного; с этой проблемой приходится сталкиваться даже при лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Можно сослаться в этой связи на Европейские Руководства по использованию ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [19] (раздел, посвященный лечению сердечной недостаточности): “Что обещать пациенту?” Основной причиной назначения медикаментозной терапии является профилактика — увеличения риска смерти и госпитализаций. Терапия может улучшить, но может и не повлиять на функциональный класс (ФК) и толерантность к физической нагрузке (ТФН)”. Очевидно, что для успешного проведения такого профилактического лечения особенно важно формирование совместного решения (shared decision) врача и пациента по поводу долгосрочной терапии. ~ 90 % участников исследования АСТ были “согласны” с современными научными представлениями о значении профилактичес-

кого приема АСК. Однако представляется, что одного “согласия” в данном случае недостаточно; требуется достаточная глубина научных знаний у врача, та глубина, которая не только формирует собственную убежденность, но и позволяет в доступной форме сообщить необходимые сведения пациенту. Только в этом случае врач сможет грамотно назначить профилактическое лечение и убедить больного в необходимости выполнять предложенные рекомендации. Оставляем в стороне психологические аспекты взаимоотношений врача и больного, которые также влияют на приверженность лечению.

Серьезной проблемой является опасения врачей в связи с возможным развитием ПЭ АСК, в частности негативного действия препарата на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Ситуацию может значительно улучшить использование покрытых кишечнорастворимых форм АСК (препарат Аспирин® Кардио). Преимущество таких “улучшенных” форм, как минимум, заключается в их лучшей переносимости, что, в свою очередь ведет к уменьшению случаев отказа от приема препарата и повышению приверженности лечению [20,21]. Доказательства эффективности и безопасности АСК в качестве антитромбоцитарного препарата в крупных, рандомизированных, контролируемых исследованиях были получены, в основном, при использовании обычной лекарственной формы. Однако именно для покрытых кишечнорастворимых форм АСК по сравнению со всеми другими “улучшенными” формами (с контролируемым высвобождением, локальными (накожными), буферными с антацидами и др.) имеется наибольшее количество сведений не только о безопасности препарата, но и о его эффективности [21]. При сравнении безопасности

различных форм АСК с использованием эндоскопии достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ определяется при применении кишечнорастворимых форм АСК [20].

Результаты исследования АСТ, в т.ч. и полученные в разных странах, представляются актуальными для Российского здравоохранения. В настоящее время нет исчерпывающих эпидемиологических данных о частоте приема АСК больными ССЗ. Согласно данным эпидемиологической части исследования ПРИМА (ПРЕдуктал модифицированного высвобождения в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших Инфаркт Миокарда), проведенного в 36 регионах России [22], антиагреганты принимают 87 % больных ИБС. Представляется, однако, что эти результаты не отражают фактическую приверженность пациентов лечению.

Безусловно, требуются дальнейшие исследования по этому вопросу; особенно важно углубленное изучение причин отказа от назначения АСК. Большое практическое значение имеет также исследование глубины познаний врачей в различных областях доказательной кардиологии, имеющие конечной целью повышение осведомленности специалистов в области национальных и международных клинических Рекомендаций; такие работы уже несколько лет проводятся в ФГУ ГНИЦ ПМ [23]. Все это будет способствовать выработке стратегии лечения, при которой АСК назначается не в “приказном” порядке, а более “демократично” — при совместном обсуждении целей лечения врачом и пациентом, разделяющими ответственность за результаты [15]. В этом случае будет полностью реализован уникальный профилактический потенциал АСК.

Литература

1. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114(10): 835-9.
2. Lewis HD, Dawis 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(7): 396-403.
3. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607): 349-60.
4. UK-TIA Study Group. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *BMJ* 1988; 296: 316-20.
5. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; 338(8779): 1345-9.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание. Москва 2005; 1527 с.
7. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 973-9.
8. Rojas-Fernandez CH, Kephart GC, Sketris IC, Kass K. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the population-based Nova Scotia Health Survey. *Can J Cardiol* 1999; 15(3): 291-6.
9. American Stroke Association/American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2005 Update. 2005:1-60.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86.
11. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. American College of chest physicians. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8-th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl): 776S-814.
12. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European Society of Cardiology (ESC); European Society for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society

- of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14 (Suppl 1): E1-40.
13. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2009; 373(9678): 1849-60.
 14. Burwen DR, Galusha DH, Lewis JM, et al. National and State trends in quality of care for acute myocardial infarction between 1994-1995 and 1998-1999: the medicare health care quality improvement program. Arch Intern Med 2003; 163(12): 1430-9.
 15. Zaninelli A, Kaufholz C, Scwappach D. Physicians attitudes toward post-MI aspirin prophylaxis: findings from an online questionnaire in Europe and Latin America. Postgraduate Medicine 2009; 2(6): 44-53.
 16. Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly: prescribed use and outcomes. Ann Intern Med 1996; 124(3): 292-8.
 17. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? Am Heart J 2004; 147(2): 293-300.
 18. Garcia Rodriguez LA, Patrignani P, Gonzalez-Perez A. Risk of myocardial infarction persisting after discontinuation of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. J Thromb Haemost 2009; 7: 892-4.
 19. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1454-70.
 20. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. Кардиоваск тер профил 2009; 8(7): 1-6.
 21. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как лекарственное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительнее с позиций доказательной медицины? Кардиоваск тер профил 2010; 2: 61-8.
 22. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. Кардиология 2008; 12: 10-3.
 23. Оганисян Н.С., Дмитриева Н.А., Кочетков А.М., Марцевич С.Ю. Особенности диагностики и вторичной профилактики артериальной гипертензии по результатам опроса врачей. РФК 2006; 2: 37-42.

Поступила 12/05-2010