

ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПРОБЛЕМЫ И НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ

П.С. Лагута

НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Активация тромбоцитов и последующее тромбообразование играют ключевую роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время известны и активно используются антитромботические препараты различного механизма действия. Тем не менее ацетилсалициловая кислота (АСК), чья клиническая эффективность и безопасность подтверждены многочисленными контролируемыми исследованиями и метаанализами, и на сегодняшний день продолжает рассматриваться в качестве золотого стандарта антитромботической терапии. Ежегодно во всем мире потребляется приблизительно 40 тыс т АСК и только в США более 50 млн человек принимают свыше 10 блн таблеток АСК с целью лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Вместе с тем, несмотря на широкое и многолетнее применение АСК, сохраняются спорные вопросы относительно его минимально эффективной дозы, безопасности длительного приема, наличия индивидуальной чувствительности к действию препарата, целесообразности назначения при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизм действия АСК

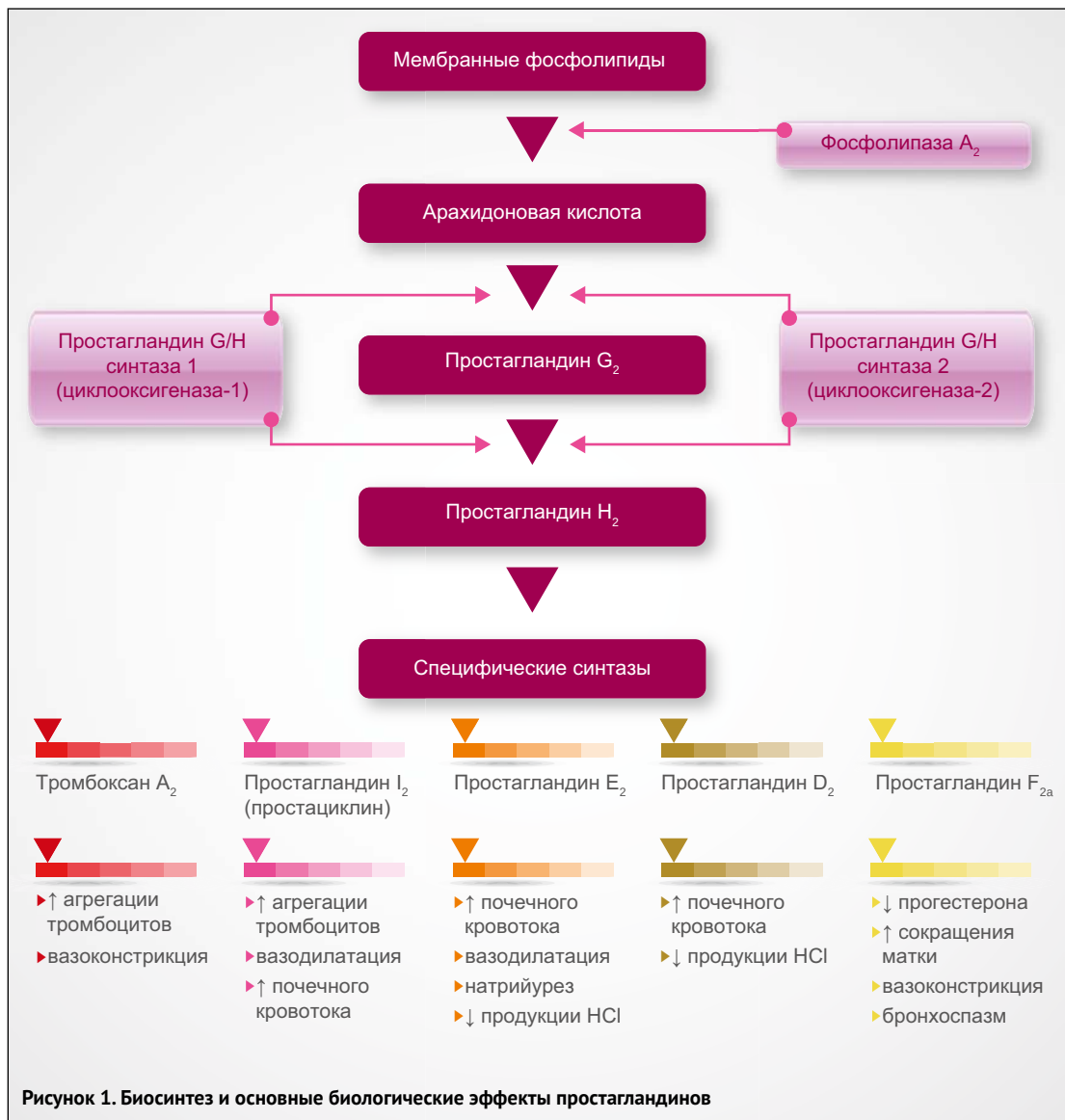
По современным представлениям, АСК необратимо ацетирует гидроксильную группу в молекуле циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, который встречается в двух изоферментных

формах (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) и катализирует биосинтез простагландинов и других эйкозаноидов. ЦОГ-1 – основная форма фермента, встречающаяся в большинстве клеток [2] и определяющая физиологические функции простагландинов, включая контроль над локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистых оболочек (рис. 1) [3]. ЦОГ-2 содержится в организме в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов [4]. ЦОГ-2 в 50–100 раз менее чувствительна к действию АСК [5], чем ЦОГ-1, что объясняет то, почему ее противовоспалительные дозы значительно превышают антитромботические. Антитромбоцитарный эффект АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана A_2 – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации (рис. 1).

Эффективность АСК для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний была установлена для широкого диапазона доз от 50 до 1 500 мг/сут [6]. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Показано, что ежедневный прием АСК в дозах 75–150 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбоксана A_2 в тромбоцитах [7]. АСК, по крайней мере в низ-

ких дозах, существенно не влияет на синтез простагличина – природного антиагреганта и вазодилатора (рис. 1). В отличие от тромбосана А₂, в синтезе которого основная роль принадлежит ЦОГ-1 тромбоцитов, в образовании простагличина принимают участие оба изофермента и в большей степени ЦОГ-2, которая практически нечувствительна к низким

дозам АСК [8, 9]. Так как тромбоциты представляют собой безъядерные клетки, неспособные синтезировать белки, то необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводит к тому, что блокада образования тромбосана А₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов – в течение 7–10 дней, в то время как



действие АСК на синтез простаглицлина менее продолжительно и зависит от частоты приема препарата [10]. Снижением образования простаглицлина в сосудистой стенке в условиях неадекватного подавления тромбосана А₂ объясняют негативное влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений ингибиторов ЦОГ-2 – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [11]. Однако данные клинических исследований [12] не подтвердили ослабления антитромботического эффекта при применении более высоких доз АСК. Важно также отметить, что наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов осуществляется в системе портального кровообращения, поэтому антитромбоцитарный эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке [13]. Именно с этим связана биохимическая селективность малых доз АСК, которая объясняет то, почему при их применении больший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицлина.

Оптимальная доза АСК

Выбор дозы препарата должен основываться на доказанной эффективности при той или

иной клинической ситуации. Минимальной для большинства сердечно-сосудистых заболеваний считается доза АСК 75 мг/сут (табл. 1). Результаты крупных исследований показали, что доза 75 мг/сут эффективна в снижении риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и сосудистой смерти у больных стабильной (SAPAT) [14] и нестабильной стенокардией (RISC) [15], инсульта и смерти – у лиц с транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе (SALT) [16] и у перенесших каротидную эндартерэктомию [17]. В прямых сравнительных исследованиях было установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Так, в исследовании Dutch TIA был сопоставлен эффект АСК в дозах 30 и 283 мг/сут у 3 131 больного, перенесшего ТИА или малый ишемический инсульт [18]. Статистически значимых различий частоты сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами выявлено не было. Исследование ACE изучало эффективность четырех режимов назначения АСК (81, 325, 650, 1 300 мг) у 2 800 больных, перенесших эндартерэктомию [19]. После трех месяцев терапии частота инсульта, ИМ или смерти была достоверно ниже у больных, получавших АСК в дозах 81–325 мг/сут, чем у принимавших препарат в дозах 650–1 300 мг/сутки (6,2 и 8,4% со-

Таблица 1. Сосудистые заболевания, при которых установлена эффективность АСК, и минимальные эффективные дозы (The Eighth ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008)

Состояния	Минимальная эффективная доза, мг/сут
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт*	50
Пациенты высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний	75
Артериальная гипертония	75
Выраженный стеноз сонных артерий*	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Полицитемия	100
Острый инфаркт миокарда	160
Острый ишемический инсульт*	160

*назначение более высоких доз не обеспечивало большего снижения риска

ответственно, $p = 0,03$). При этом эффект АСК в дозах 81 и 325 мг/сут не отличался. Результаты крупного проспективного исследования, включившего более чем 5 тыс. больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, показали, что у лиц, получавших АСК в дозе 75–650 мг/сут, в течение первых 48 ч от проведения реваскуляризации, наблюдалось достоверное снижение послеоперационной смерти, а также риска развития ИМ, инсульта, почечной недостаточности, инфаркта кишечника в сравнении с теми, кому АСК не назначалась [20]. При этом не было отмечено какого-либо дозо-зависимого эффекта препарата на частоту фатальных и нефатальных осложнений.

Наконец, объединенный анализ результатов 65 исследований, включивших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал (табл. 2), что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии не менее эффективно, чем средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1 500 мг/сут) [12].

В настоящее время достаточной для длительного применения признана доза АСК 75–100 мг/сут [21–23]. При неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование тромбоксан A_2 -зависимой активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК 160–325 мг.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа по оценке эффективности антитромбоцитарных препаратов, охватившего 287 исследований более чем 200 тыс. пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений [12]. Было показано, что назначение антиагрегантов уменьшает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на одну четверть, нефатального ИМ – на одну треть, нефатального инсульта – на одну четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. При этом отмечено достоверное снижение абсолютного риска сосудистых осложнений в различных подгруппах, которое составило: 36 на 1 тыс. у лиц, перенесших ИМ; 38 на 1 тыс. среди больных с острым ИМ; 36 на 1 тыс. у пациентов, перенесших инсульт или ТИА; 9 на 1 тыс. у лиц с острым инсультом; 22 на 1 тыс. среди пациентов со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией (табл. 3). Хотелось бы подчеркнуть, что более чем две трети этой информации было получено из исследований с применением АСК и что эффективность антитромбоцитарной терапии для каждой из категорий пациентов высокого риска была подтверждена в индивидуальных плацебо-контролируемых исследованиях с получением статистической разницы для каждой из групп.

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения эффективности различных доз АСК в профилактике сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002)

Доза АСК, мг/сут	Количество исследований	Количество больных	Снижение риска развития сосудистых событий, %
500–1500	34	22 451	19 ± 3
160–325	19	26 513	26 ± 3
75–150	12	6 776	32 ± 6
<75	3	3 655	13 ± 8
Всего	65	59 395	23 ± 2

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

АСК – единственный из анти тромботических препаратов, который в настоящее время применяется в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако эффект терапии АСК тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых осложнений (рис. 2). Это обстоятельство должно учитываться при назначении препарата в целях первичной профилактики – лицам с относительно низким риском сосудистых событий. Коррекция основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр артериального давления (АД) в ряде случаев оказывается достаточной у данных пациентов, и польза от дополнительного приема АСК будет не столь велика.

В 2009 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа, организованного Международной группой по изучению испытаний анти тромботических препаратов, в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [24]. Для анализа было отобрано шесть крупных кон-

тролируемых исследований по первичной профилактике, включивших 95 тыс. пациентов низкого/среднего риска развития сосудистых осложнений (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study) [25–30]. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших ИМ, 10 – инсульт/ТИА), и они охватывали 17 тыс. больных высокого риска.

Снижение риска сосудистых событий на терапии АСК в исследованиях по первичной профилактике составило 12%, что было достоверно ($p = 0,0001$) (табл. 4). Однако в абсолютных цифрах эта разница выглядела следующим образом: 1671 событие у принимавших АСК (0,51% в год) против 1883 событий в группе контроля (0,57% в год). Таким образом, вышеуказанное преимущество приема АСК составило только 0,07% в год. Для сравнения: в исследованиях по вторичной профилактике 19%-ное снижение риска сосудистых событий на фоне применения АСК сопровождалось разницей в абсолютных значениях 6,7% и 8,2% ($p < 0,0001$) в год среди получавших и не получавших препарат.

Анализ исследований по первичной профилактике не выявил статистической разницы

Таблица 3. Эффект терапии анти тромботическими препаратами на сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сосудистую смерть) у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002)

	ИМ в анамнезе	Острый ИМ	Инсульт или ПНМК в анамнезе	Острый инсульт	Другие группы высокого риска*
Снижение относительного риска развития сосудистых событий, %	25 ± 4	30 ± 4	22 ± 4	11 ± 3	26 ± 3
Снижение абсолютного риска развития сосудистых событий на 1 тыс. больных	36 ± 5	38 ± 5	36 ± 6	9 ± 3	22 ± 3
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0009	<0,0001
Средняя продолжительность лечения в мес.	27	1	29	0,7	22
Количество исследований	12	15	21	7	140
Количество больных	20 006	19 302	23 020	40 821	40 902

*больные со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией

Таблица 4. Сравнение относительного и абсолютного эффектов АСК в исследованиях по первичной и вторичной профилактике [24]

	Количество событий (АСК vs контроль)		Отношение рисков (АСК vs контроль)		Разница абсолютного риска (% в год)	
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
Основные коронарные события	934 vs 1115	995 vs 1214	0,82	0,80	-0,06	-1,00
Нефатальный ИМ	596 vs 756	357 vs 505	0,77	0,69	-0,05	-0,66
Смерть от ИБС	372 vs 393	614 vs 696	0,95	0,87	-0,01	-0,34
Инсульт	655 vs 682	480 vs 580	0,95	0,81	-0,01	-0,46
Геморрагический	116 vs 89	36 vs 19	1,32	1,67	0,01	-
Ишемический	317 vs 367	140 vs 176	0,86	0,78	-0,02	-
Неизвестной этиологии	222 vs 226	304 vs 385	0,97	0,77	-0,001	-
Сосудистая смерть	619 vs 637	825 vs 896	0,97	0,91	-0,01	-0,29
Все сосудистые события	1671 vs 1883 0,51 vs 0,57% в год	1505 vs 1801 6,7 vs 8,2% в год	0,88	0,81	-0,07	-1,49
Большие экстракраниальные кровотечения	335 vs 219	23 vs 6	1,54	2,69	0,03	-

Таблица 5. Отношение рисков развития сосудистых и геморрагических осложнений с существующими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях по первичной профилактике [24]

	Основные коронарные события	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Большие экстракраниальные кровотечения
Возраст (на декаду)	1,84	2,46	1,59	2,15
Мужской пол	2,43	1,44	1,11	1,99
Сахарный диабет	2,66	2,06	1,74	1,55
Курение	2,05	2,00	2,18	1,56
Среднее АД (на 20 мм рт. ст.)	1,73	2,00	2,18	1,32
Общий холестерин (на 1 ммоль/л)	1,18	1,02	0,9	0,99
Индекс массы тела (на 5 кг/м ²)	1,09	1,06	0,85	1,24

в снижении числа сосудистых событий на фоне приема АСК в различных подгруппах: у мужчин и женщин, у курящих и некурящих, при наличии или отсутствии сахарного диабета (СД), при повышенных уровнях АД, индекса массы тела, холестерина и при разном 5-летнем риске

развития ИБС – менее 2,5%, от 2,5 до 5%, от 5 до 10% и выше 10% (численность последних была крайне мала).

В исследованиях по первичной профилактике уменьшение числа основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть

от коронарных причин, внезапная смерть) на терапии АСК достигалось прежде всего за счет снижения нефатального ИМ. Пропорциональное снижение основных коронарных событий и нефатального ИМ было схожим в исследованиях по первичной и вторичной профилактике, но отмечались существенные различия в абсолютных значениях: 0,06 (0,05)% в год при первичной и 1 (0,66)% в год – при вторичной профилактике (табл. 4).

АСК значимо не влияла на общее число инсультов в исследованиях по первичной профилактике, однако достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14%. В то же время в исследованиях по вторичной профилактике применение АСК позволяло значимо уменьшить общее число инсультов на 19%, в т. ч. ишемических на 22%. Количество геморрагических инсультов увеличивалось на терапии АСК как при первичной, так и при вторичной профилактике: 116 vs 89, $p = 0,05$ и 36 vs 19, $p = 0,07$ соответственно.

Назначение АСК при первичной профилактике не оказывало значимого эффекта на частоту фатальных коронарных событий, фатального инсульта, сосудистую и общую смертность. В то же время в исследованиях по вторичной профилактике АСК уменьшала сосудистую смертность на 9%, $p = 0,06$, а общую на 10%, $p = 0,02$.

В данном метаанализе впервые была проведена оценка риска развития сосудистых осложнений и больших кровотечений среди участников исследований по первичной профилактике. Наличие каждого из следующих факторов: возраста (на декаду), мужского пола, СД, курения, повышения среднего АД (на 20 мм рт. ст.) ассоциировалось не только с увеличением риска развития коронарных событий, но и риском геморрагических осложнений (табл. 5). Авторы метаанализа считают, что предыдущие рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики абсолютно не учитывали этого обстоятельства. Вопрос о назначении АСК определяется простой

суммацией факторов риска с учетом возраста пациента, при этом считается, что риск геморрагических осложнений является постоянной и неизменяемой величиной. Подчеркивается, что назначение АСК должно осуществляться строго индивидуально и его применение не всегда оправдано даже у пациентов среднего риска. Исходя из полученных результатов метаанализа, возможная польза от приема АСК в целях первичной профилактики в абсолютных значениях лишь в два раза превышает риск геморрагических осложнений. Так, было подсчитано, что назначение АСК с целью первичной профилактики позволит предотвратить развитие пяти нефатальных коронарных событий при риске возникновения трех желудочно-кишечных и одного внутричерепного кровотечения на 10 тыс. пациентов в год.

В 2012 г. были опубликованы результаты последнего крупного метаанализа, посвященного оценке эффективности назначения АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий, включившего более 100 тыс. пациентов [31]. Помимо уже упомянутых шести крупных контролируемых исследований по первичной профилактике [25–30], были проанализированы данные еще трех более поздних исследований (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [32–34]. Как и в предыдущем метаанализе, наблюдалось достоверное уменьшение числа сердечно-сосудистых событий на терапии АСК (–10%), которое было достигнуто прежде всего за счет снижения нефатального ИМ (–20%). Не было отмечено значимого влияния на частоту фатальных ИМ, инсультов, общую и сердечно-сосудистую смертность. Положительный эффект АСК нивелировался увеличением общего количества кровотечений на 70%, в т. ч. «нетривиальных» (больших, жизнеопасных, требующих госпитализации, проведения гемотрансфузии, фатальных, церебральных) – на 30%. При анализе

подгрупп – наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых событий на терапии АСК было отмечено в «старшей» возрастной группе, в то время как риск «нетривиальных» кровотечений был несколько выше у более молодых пациентов и при более высоком уровне систолического АД.

В отличие от ранее проведенных, в данном метаанализе отдельно оценивался эффект АСК на смертность от онкологических заболеваний. Отмечалось ее недостоверное снижение на 7%, а при исключении исследований, где АСК назначался через день (Physicians Health Study, Women's Health Study) – на 12%. В последние годы обсуждается возможность антинеопластического действия АСК. В 2012 г. был опубликован метаанализ 34 исследований с применением АСК (всего 69 224 пациента), в результатах которых была доступна индивидуальная информация о причинах некардиоваскулярной смертности [35]. Было отмечено, что у принимавших АСК достоверно ниже риск смерти от онкологических заболеваний – на 15%. Более очевидное снижение риска онкологической смертности наблюдалось после 5 лет приема препарата (на 37%). При отдельном анализе восьми исследований по первичной профилактике, в которых были представлены индивидуальные данные 25 570 пациентов, отмеченные преимущества АСК проявлялись вне зависимости от принимаемой дозы препарата, пола, статуса курения, но были более очевидны в старших возрастных группах (65 лет и выше) [36]. Аналогичные, но менее впечатляющие результаты были получены в крупном наблюдательном исследовании, организованном в США и включившем более 100 тыс. исходно здоровых пациентов [37]. Снижение риска онкологической смертности на терапии АСК было более скромным и составило 8 или 16% в зависимости от используемого аналитического подхода. У принимавших препарат более 5 лет и менее 5 лет снижение риска было одинаково. Большой эффект АСК отмечался в отношении опухолей желудочно-кишечного тракта (–18%), в особен-

ности области ободочной и прямой кишки. Приведенные данные вызвали много критических замечаний. В ряде крупных исследований по первичной профилактике, таких как Women's Health Study и Physicians Health Study, не было отмечено антинеопластического эффекта АСК [25, 30]. Кроме того, в представленных результатах не был проанализирован реальный срок приема АСК. Влияние дозы препарата точно не установлено, хотя предполагаемым механизмом действия является ингибирование ЦОГ-2. Тем не менее, несмотря на все очевидные недостатки, полученная информация представляется крайне важной и нуждается в дальнейшем подтверждении в крупных наблюдениях.

Американское общество торакальных терапевтов признало целесообразным назначение АСК в дозе 75–100 мг/сут лицам 50 лет без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (уровень доказательства 2В) [21]. В своих комментариях авторы рекомендаций отмечают, что АСК вызывала некоторое уменьшение общей смертности, а также риска онкологических заболеваний при приеме свыше 10 лет вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска. Пациенты среднего и высокого риска сосудистых осложнений могут принимать АСК с целью предотвращения ИМ, если риск его возникновения превышает возможность желудочно-кишечных кровотечений (Европейское общество кардиологов в 2012 г. не рекомендовало прием АСК лицам с отсутствием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в связи с риском геморрагических осложнений) [38].

Первичная профилактика у больных сахарным диабетом

Целесообразность назначения АСК в целях первичной профилактики лицам с СД также окончательно не определена. У пациентов с наличием СД риск развития сердечно-сосудистых событий в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции. Смертность

в возрастной группе старше 65 лет в 68% случаев связана с ИБС, а в 15% – с инсультом [39]. Ранее прием АСК в целях первичной профилактики при СД был рекомендован пациентам старше 40 лет или при наличии дополнительных факторов риска (курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, альбуминурия) [40]. Однако, как показали результаты метаанализа исследований по первичной профилактике [24], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, эффект АСК на основные сосудистые события не отличался в зависимости от наличия или отсутствия СД. В 2010 г. были опубликованы результаты отдельного метаанализа [41], включившего пациентов с СД из шести известных исследований по первичной профилактике (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study) [25–30], а также из трех специально организованных наблюдений (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) [32, 33, 42]. Назначение АСК приводило к снижению риска развития фатального и нефатального ИМ на 9%, а инсульта на 15%, что, однако, не было статистически значимо. Как показали результаты метаанализа [24], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, риск больших кровотечений (в основном желудочно-кишечных – ЖКК), у больных СД был на 55% выше, при том что в исследования по первичной профилактике не включались пациенты с язвенным анамнезом (табл. 5).

В настоящее время нет убедительных данных, чтобы рекомендовать прием АСК всем больным СД без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Следует также отметить, что пациенты с СД представляют собой особую когорту больных, а не просто одну из групп

высокого риска развития сосудистых осложнений. При СД наблюдается выраженное нарушение функции эндотелия, и активация процессов тромбообразования осуществляется посредством множества сложных механизмов, не связанных с основным фармакологическим действием АСК – ингибированием образования тромбосана A_2 . По-видимому, с этим может быть связана ограниченная эффективность применения АСК у данных больных.

Американская диабетическая ассоциация/Американская ассоциация сердца/Американская коллегия кардиологов рекомендует прием АСК в дозе 75–162 мг/сут в целях первичной профилактики больным СД, чей 10-летний риск превышает 10%, при отсутствии повышенного риска кровотечений (анамнез ЖКК, язвенной болезни, сопутствующий прием варфарина или НПВП), что включает женщин старше 60 лет и мужчин старше 50 лет при наличии одного или более дополнительного фактора риска (курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, альбуминурия). До получения дополнительных данных прием АСК возможен у пациентов среднего риска (10-летний риск 5–10%, женщины в возрасте < 60 лет, мужчины < 50 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или мужчины старше 50 лет, женщины старше 60 лет без дополнительных факторов риска) [41].

Побочные эффекты терапии АСК

АСК, как правило, хорошо переносится больными, но иногда ее применение сопровождается развитием побочных эффектов (5–8%), частота и тяжесть которых в первую очередь определяется дозой препарата. Так, согласно результатам метаанализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК – менее 1%, средние (100–200 мг/сут) – 1,56%, а высокие (283–1 300 мг/сут) – более 5% [43].

Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутримозговые кровоизлияния) и ЖКК, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антиагрегантов, назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза [12]. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, однако их абсолютное количество в каждом исследовании не превышало 1 на 1 тыс пациентов в год. Артериальная гипертония иногда рассматривается как противопоказание к приему АСК, т. к. считается, что в этом случае его назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. Однако, как показали результаты исследования HOT, применение малых доз АСК у больных артериальной гипертонией в условиях подобранной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта [28].

Существует несколько механизмов развития ЖКК, связанных с приемом АСК [6]. Первый обусловлен основным антиагрегантным эффектом АСК, а именно ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов. Второй связан с влиянием АСК на синтез простагландинов слизистой желудка и зависит от принимаемой дозы препарата (рис. 1). Таким образом, было бы ошибкой считать, что применение даже очень низких доз (30–50 мг/сут) АСК может полностью избавить от риска серьезных ЖКК. Тем не менее установлено, что гастропротективный эффект АСК усиливается при увеличении дозы препарата. Так, при сравнении трех режимов назначения АСК в дозах 75, 150 и 300 мг/сут относительный риск развития ЖКК составлял соответственно 2,3, 3,2, 3,9 [44]. То есть применение препарата в минимальной дозе сопровождалось снижением риска развития данного осложнения на 30 и 40% в сравнении с дозами АСК 150 и 300 мг/сут.

Согласно результатам крупных популяционных исследований, риск ЖКК при при-

менении низких доз АСК сравним с риском, ассоциированным с приемом других антиагрегантных препаратов и антикоагулянтов [45]. Основными факторами риска развития ЖКК при длительном приеме АСК являются: предшествующий анамнез ЖКК, совместное применение НПВП, антикоагулянтов, кортикостероидов, возраст старше 60 и особенно ≥ 75 лет [46]. В некоторых исследованиях в качестве фактора риска рассматривается также наличие *Helicobacter pylori* [47]. Риск повторных ЖКК на терапии АСК у лиц с их предшествующим анамнезом составляет 15% в течение года [48]. Применение ингибиторов протонной помпы, мизопростила (синтетический аналог простагландина E_2) и лечение *Helicobacter pylori* существенно снижает частоту ЖКК у пациентов с высоким риском их развития [46–48]. Однако рутинное использование противоязвенных препаратов в качестве сопутствующей терапии при назначении АСК не может быть признано приемлемым у большинства пациентов.

Таким образом, основной стратегией, позволяющей обеспечить эффективность АСК по предотвращению развития сердечно-сосудистых событий и при этом максимально уменьшить риск возможных осложнений является назначение его в минимальной дозе 75–100 мг/сут. Вторым, но также важным моментом, облегчающим длительный прием АСК, является использование его более безопасных форм. Хорошо известно, что наиболее частой причиной прекращения приема АСК является АСК-индуцированная гастропатия, возникающая вследствие раздражающего влияния препарата на слизистую оболочку желудка при его непосредственном контакте, что может проявляться различными ощущениями дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т. п. Применение таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержание которых высвобождается в тонкой кишке, не повреждая, таким образом, слизистую оболочку желудка, позволяет значительно улучшить субъективную переносимость приема препара-

та. Отмечаемое при этом замедление антитромбоцитарного эффекта не имеет существенного значения при длительном приеме АСК. Препарат Тромбо АСС (Lannacher, Австрия), выпускаемый в удобной форме: таблетки по 50 и 100 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, уже давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себя при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Проблемы терапии АСК

В последние годы в медицинской литературе часто употребляется термин «резистентность к АСК», хотя четко сформулированного определения указанного понятия к настоящему времени не дано. С клинической точки зрения под «резистентностью к АСК» подразумевается развитие тромботических осложнений на фоне его регулярного приема. Также указывается на отсутствие способности АСК адекватно подавлять продукцию тромбоксана A_2 , вызывать увеличение времени кровотечения и оказывать эффект на другие показатели функциональной активности тромбоцитов у ряда больных. Среди возможных механизмов, способных влиять на клинический эффект АСК, рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена ЦОГ-1, образование тромбоксана A_2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм $IIb/IIIa$ рецепторов тромбоцитов, конкурентное взаимодействие с НПВП за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются АСК, и пр. [49, 50]. Среди других причин, снижающих эффективность действия АСК, указывают на недостаточную приверженность пациентов к лечению, а также на заболевания, при которых нарушается всасывание препарата в желудке и метаболизм в печени.

Частота выявления «резистентности к АСК» сильно варьируется в зависимости от изучаемой патологии и используемого лабораторного метода определения (от 5 до 65%)

[51]. У ряда больных этот эффект отмечается исходно или проявляется через несколько месяцев регулярного приема АСК. Проведено очень мало исследований, в которых оценивалось бы, как отсутствие эффекта АСК на лабораторные показатели влияет на клинический прогноз сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при ретроспективном анализе фрагмента исследования NOPE было показано, что у лиц с высокой экскрецией 11-дегидротромбоксана B_2 в моче (стабильный метаболит тромбоксана A_2) риск развития сердечно-сосудистых событий выше в 1,8 раза [52]. В работе Gum, Topol [53] «резистентность к АСК» определялась в 5,5% случаев по данным оптической агрегатометрии по Борну и в 9,5% при исследовании агрегации в цельной крови (PFA-100). После двухлетнего наблюдения риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с выявленной «резистентностью к АСК» по данным оптической агрегации был выше в 3,1 раза. Следует подчеркнуть, что к настоящему времени не разработано единого стандартизованного метода лабораторной диагностики, позволяющего выявить устойчивость к действию АСК. Именно этим и объясняется тот факт, что частота выявления «резистентности к АСК» с помощью различных лабораторных методик сильно варьирует. Так, в исследовании Lordkipanidze et al. [54] при сравнении шести лабораторных тестов частота выявления «резистентности к АСК» составила от 4 до 59,5%. Ни один из известных тестов по изучению функции тромбоцитов в настоящее время не рекомендован для оценки эффекта антитромбоцитарной терапии у конкретного больного [55]. АСК назначается прежде всего с учетом клинических показаний и противопоказаний.

Новые возможности применения АСК

Термином венозные тромбозы (в англоязычной литературе венозным тромбоэмболизмом) обозначают два тесно связанных друг с другом по условиям возникновения и клинической

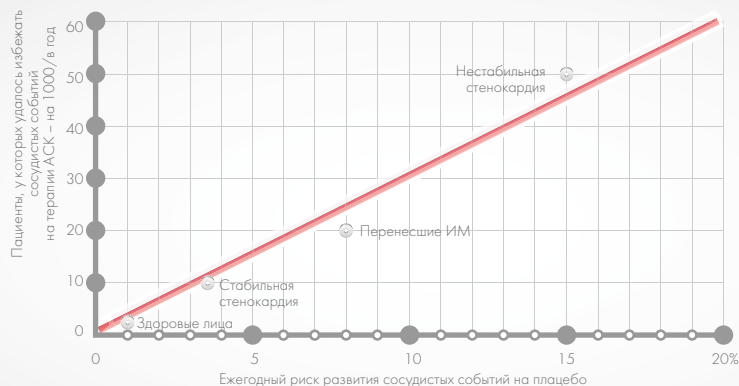


Рисунок 2. Эффект терапии АСК у пациентов различной степени риска развития сосудистых осложнений

манифестации заболевания: тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии. Ежегодный риск возникновения венозных тромбозов (ВТ) в популяции составляет 2–3 случая на 1 тыс человек [56]. Частота повторных ВТ у пациентов с преходящими факторами риска (провоцируемый ВТ), связанными с хирургическим вмешательством, составляет 1% в течение года и 3% в течение 5 лет [57]. При провоцируемом нехирургическими причинами (прием эстрогенов, беременность, травма, длительный авиаперелет и т. п.) ВТ риск составляет 5% в течение года и 15% в течение 5 лет, однако при непровоцируемом или спонтанном ВТ эти значения достигают 10% и 30% соответственно [57]. Повторное возникновение ВТ происходит главным образом после отмены антикоагулянтной терапии вне зависимости от предшествующих сроков ее проведения. Согласно существующим рекомендациям продолжительность антикоагулянтной терапии при ВТ (провоцируемом или спонтанном) должна составлять от 3 до 12 мес. [57]. В дальнейшем врач должен оценить пользу и возможный риск от продолжения ан-

тикоагулянтной терапии. В реальной клинической практике вследствие различных причин (боязнь геморрагических осложнений, трудности контроля МНО, нежелание повторно посещать врача) длительность антикоагулянтной терапии при ВТ редко превышает 3–6 мес. В исследованиях по первичной профилактике была подтверждена эффективность АСК в снижении частоты ВТ у различных групп высокого риска (в ортопедической хирургии, у женщин, принимающих гормональную заместительную терапию, у перенесших инсульт) [58–60]. По результатам метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, назначение антиагрегантов (в основном АСК) у пациентов высокого риска приводило к достоверному снижению частоты ВТ на 39% [12]. Однако до недавнего времени не было информации об эффективности применения АСК при вторичной профилактике ВТ. В 2012 г. стали доступны результаты двух исследований WARFASA [61] и ASPIRE [62], в которых изучалось долговременное применение АСК у лиц с непровоцируемым ВТ, ранее получавших те-



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ **для первичной и вторичной профилактики²**

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромboэмболии после операций

Пер. Уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС[®]

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой №28



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



**уменьшает раздражающее действие
на слизистую оболочку желудка²**



**имеет 2 оптимальные дозировки 50 мг и 100 мг
для приема один раз в сутки²**



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Comcon, апрель 2013

2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата. Производитель: Ланнахер Хайльмитель ГмбХ, Австрия
Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Валеант», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д.31, стр.5

рапию антикоагулянтами препаратами. В исследовании WARFASA, включившем около 400 больных и продолжавшимся в течение двух лет, назначение АСК приводило к достоверному снижению риска повторного ВТ на 42%, $p = 0,02$. Независимыми предикторами повторных ВТ были: возраст старше 65 лет и мужской пол. Не было выявлено взаимосвязи между возникновением повторных ВТ и длительностью предшествующей антикоагулянтной терапии. Исследование ASPIRE, включившее 822 пациента и продолжавшееся более 3 лет, не показало статистически значимого уменьшения частоты ВТ (снижение было на грани достоверности и составляло -26%, $p = 0,09$). Частота встречаемости комбинированной конечной точки, включавшей ВТ, ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смерть, у получавших АСК в сравнении с плацебо была на 34% ($p = 0,01$) меньше. Объединенный анализ результатов исследований WARFASA и ASPIRE показал, что назначение АСК достоверно снижает частоту повторных ВТ на 32% ($p = 0,007$), основных сосудистых событий на 34% ($p = 0,02$), без значимого повышения риска кровотечений. Конечно, эффективность АСК при вторичной профилактике ВТ значительно меньше, чем у современных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксана или апиксана), тем не менее, если соотнести предполагаемую пользу и возможный риск, то у некоторых пациентов назначение АСК будет вполне оправданным. Следует также учитывать и стоимость профилактики повторных ВТ.

Заключение

АСК имеет наиболее длительную из всех анти тромботических средств историю применения, но и на сегодняшний день она остается одним из наиболее востребованных препаратов. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смерти у различных групп высокого риска подтверждена резуль-

татами многочисленных контролируемых исследований и метаанализов. В то же время польза от его назначения пациентам низкого и среднего риска с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий не столь очевидна и требует тщательной оценки предполагаемой пользы и возможного риска от проведения подобной терапии. Предположения об антинеопластическом эффекте АСК нуждаются в подтверждении, для чего организованы и проводятся в настоящее время крупные исследования. Необходимость длительной анти тромботической терапии диктует вопросы относительно ее безопасности. Существует несколько подходов, позволяющих существенно уменьшить частоту развития побочных действий и обеспечить длительный прием АСК. Прежде всего, это назначение препарата в минимальной дозе (в т. ч. и при его использовании в комбинациях с другими анти тромботическими средствами), которая доказала свою эффективность при той или иной клинической ситуации. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75–100 мг/сут. Ингибиторы протонной помпы показали свою эффективность в снижении частоты желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском их развития. С другой стороны, нельзя рекомендовать назначение этих препаратов всем больным, которые принимают АСК. В этих условиях важной задачей обеспечения долговременности терапии АСК является применение его более безопасных форм. Рутинное исследование и мониторинг функции тромбоцитов на фоне приема АСК признано нецелесообразным. Подтверждена возможность применения АСК при вторичной профилактике венозных тромбозов и, возможно, появятся и другие показания к применению этого простого, но в то же время удивительного лекарства.

Список литературы.

1. Campbell CL, Smyth S. et al. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA*, 2007;297:2018–24.
2. Morita I., Schindler M. et al. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J. Biol. Chem.*, 1995;270:10902–8.
3. Smith WL. Prostanoid biosynthesis and the mechanism of action. *Am. J. Physiol.*, 1992;263; F118-F191.
4. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2–10 years later. *JPET*, 2002;300:367–375.
5. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1998;38:97–120.
6. Patrono C. et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004. *Chest*, 2004;126:234s–264s.
7. Eikelboom JW, Hirsh J. et al. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (2):89s–119s.
8. Clarke RJ, Mayo G. et al. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 1991;325:1137–41.
9. McAdam BF, Catella-Lawson F. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999;96:272–77.
10. Reilly IAG, FitzGerald GA. Aspirin in cardiovascular disease. 1988;35:154–76.
11. Kearney P, Baigent C, Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *Br. Med. J.*, 2006;332:1302–8.
12. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.*, 2002;324:71–86.
13. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N. Engl. J. Med.*, 1984;311:1206–11.
14. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*, 1992;340: 421–5.
15. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISK Group. *Lancet*, 1990;336:827–30.
16. The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin in secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet*, 1991;338:1345–9.
17. Lindblad B, Persson NH. et al. Does low dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? *Stroke*, 1993;24 (8):1125–8.
18. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 1991;325:1261–66.
19. Taylor DW, Barnett HJM. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet*, 1999;353:2179–83.
20. Mangano D. T. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2002;347:1309–17.
21. Vandvik O, Lincoff AM. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (2):637s–668s.
22. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2011;32:2999–3054.
23. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of patients ST elevation myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013;61:78–140.
24. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration.

- 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.
25. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1989;321:129–35.
 26. Peto R, Gray R, Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.*, 1988;296:313–6.
 27. 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. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*, 1998;351:233–41.
 28. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1988;351:1766–62.
 29. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001;357:89–95.
 30. Ridker P, Cook N, Min Lee L. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005;352.
 31. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R. et al. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012;172 (3):209–16.
 32. 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.
 33. Belch J, MacCuish A, Campbell et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br. Med. J.*, 2008;337: a1840.
 34. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC. et al. 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.
 35. Rothwell PM, Price JF 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.
 36. Rothwell PM, Fowkes FGR et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patients data from randomised trials. *Lancet*, 2011;377:31–41.
 37. Jacobs EJ, Newton CC, et al. Daily aspirin use and cancer mortality in large US cohort. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2012;104:10p.
 38. 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. *Eur. Heart J.*, 2012;33:1635–1701.
 39. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention., 2008.
 40. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL. et al. Primary prevention of cardiovascular Disease in people with diabetes mellitus: a scientific statement from American Heart Association and The American Diabetes Association. *Circulation*, 2007;115:114–26.
 41. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in people with diabetes. *Circulation*, 2010;121:2694–2701.
 42. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*, 1992;268:1292–1300.
 43. Pearson TA, Blair SN. et. al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient

without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation*, 2002;106:388–91.

44. Well J, Colin-Jones D. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br. Med. J.*, 1995;310:827–30.

45. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C. et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch. Intern Med.*, 1998;158:33–9.

46. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am. J. Gastroent.*, 1998;93:2037–46.

47. Chan FK, Chung SC. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.*, 2001;344:967–73.

48. Lai KC, Lam SK. et. al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.*, 2002;346:2033–8.

49. McKee SA, Sane DS, Deliargyris EN. Aspirin Resistance in Cardiovascular Disease: A Review of Prevalence, Mechanisms, and Clinical Significance. *Thromb Haemost.*, 2002;88:711–5.

50. Patrono C.: Aspirin resistance. definition, mechanism and clinical read-outs. *J. Thromb Haemost.*, 2003;1:1710–13.

51. Snoep JD, Hovens MM. et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern Med.*, 2007;167:1593–9.

52. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*, 2002;105:1650–5.

53. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC*, 2003;41:961–5.

54. Lordkipanidze M, Pharand C, Schampaer E. et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patient with stable coronary artery disease. *Eur Hear J.*, 2007;28:1702–8.

55. Kulickowski W, Witkowski A. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drug resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2009;30:426–35.

56. Naess IA, Christiansen SC. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population based study. *J. Thromb. Haemost.*, 2007;5:692–9.

57. Kearon C., Akl EA. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012;141 (2):419s–494s.

58. 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;355:1295–1302.

59. Grady D, Wenger NK, Herrington D. et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*, 2000;132:689–96.

60. The ESPS 2 Group. European Stroke Prevention Study 2. Efficacy and safety data. Secondary endpoints. *J Neurol Sci.*, 1997;151: S27–S37.

61. Becattini C, Agnelli G, Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012;366:1959–67.

62. Brighton TA, Eikelboom JW et al. Low-dose aspirin for preventing the recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012; Nov 4. NEJM.org.

