

41. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001; 24: 1155–65.
42. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf SE et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–7.
43. Dablot B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervener Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1004.
44. Шевченко О.Л., Паскунничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм, 2004.

45. Julius S. Insulin, insulin resistance, and blood pressure elevation. *Arch Intern Med* 1993; 153: 290–1.
46. De Luca N, Izzo R, Fontana D et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens* 2000; 10: 1515–22.
47. Sanjuliani AF, Genelbu-Fagunde V, Barroso SC et al. Effect of a imidazoline agonist on sympathetic activity and components of the insulin resistance syndrome in obese hypertensive Brazilian patients. *J Hypertens* 2002; 20: S206 (abstr)

Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца

П.С. Лагута

Институт кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ и СР РФ, Москва

Первичная профилактика ишемической болезни сердца (ИБС) подразумевает комплекс вмешательств, в том числе и медикаментозных, направленных на предупреждение развития коронарных событий у лиц с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска. Широкое внедрение практики первичной профилактики ИБС в развитых странах позволило снизить смертность от коронарных причин приблизительно на 25% в течение последних 30 лет [1]. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, гиперлипидемия, курение, сахарный диабет, ожирение, малоподвижный образ жизни) остается важным направлением первичной и вторичной профилактики ИБС. Кроме того, в связи с установленной ролью активации системы гемостаза в развитии и прогрессировании атеросклероза и его осложнений представляется патогенетически оправданным назначение антитромботических препаратов как для лечения, так и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Аспирин остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, применяемым в целях вторичной и первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных контролируемых исследований и метаанализов убедительно продемонстрировали клиническую эффективность аспирина в отношении снижения частоты инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти при вторичной профилактике у различных групп высокого риска [2]. В то же время целесообразность его применения при первичной профилактике остается спорной. В каких же случаях при коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска назначение аспирина может привести к дополнительному клиническому успеху?

Предположения, что регулярный прием аспирина может снизить риск развития ИМ и смерти от коронарных причин появились еще в 70-х годах [3–5]. Более подробные данные по применению аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний были получены по завершении пяти крупных контролируемых исследований: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP) [6–10].

Physicians Health Study проведено в США среди 22 000 врачей-мужчин в возрасте от 40 до 80 лет в течение 5 лет [6]. Исследование было двойным слепым плацебо-контролируемым. Аспирин назначали в дозе 325 мг через день. Не было отмечено статистически значимого влияния аспирина на общую и сердечно-сосудистую смертность, в то же время риск развития нефатального ИМ снизился на 44%, $p < 0,00001$. Частота инсульта, в том числе и геморрагического, была несколько выше у принимавших аспирин в сравнении с плацебо. Следует отме-

тить, что риск развития ИМ среди мужчин моложе 50 лет был низким и составлял всего 0,1% в год, в то время как в группе от 60 лет и старше – 0,82% в год. В старшей возрастной группе назначение аспирина позволило избежать развития 4,4 ИМ на 1000 получивших лечение пациентов в год, тогда как в целом это снижение составило 1,9 на 1000 в год. Эффект аспирина также был выше у лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, среди курящих и ведущих малоподвижный образ жизни.

British Doctors Study включало более 5000 врачей-мужчин в возрасте 50–78 лет, период наблюдения составил 6 лет, а доза принимаемого аспирина – 500 мг/сут [7]. Две трети пациентов получали аспирин, одна треть – нет. В данном исследовании аспирин не оказал достоверного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на количество ИМ. Транзиторных ишемических атак у получавших аспирин было достоверно меньше, однако, как и в Physicians Health Study, наблюдали тенденцию к увеличению числа нефатальных инсультов.

Особенностью данных исследований было назначение достаточно высоких доз аспирина, что и явилось вероятной причиной увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических. Кроме того, не существовало специальных критериев отбора пациентов по наличию тех или иных факторов риска. В отличие от других исследований значительное число пациентов составляли лица старших возрастных групп.

В исследованиях ТРТ и HOT аспирин назначали в значительно меньших дозах – 75 мг/сут. В ТРТ [8] включены пациенты с сочетанием нескольких факторов риска ИБС, средний период наблюдения составил 6,3 года. Анализировали факторы курения, семейного анамнеза ИБС, а также значения индекса Кетле, уровня АД, содержания холестерина, фибриногена, активности VII фактора свертывания, на основании которых рассчитывали риск развития ИБС. Следует отметить, что в ТРТ риск развития сердечно-сосудистых событий был выше, чем в других исследованиях по первичной профилактике, и составлял 1,71% в год (в сравнении с Physicians Health Study и British Doctors Study, в которых значения ежегодного риска составляли 0,67 и 1,34% соответственно). Включены 5499 мужчин в возрасте от 45 до 69 лет, которым назначали: монотерапию варфарином (МНО – 1,5) или аспирином 75 мг/сут, комбинацию варфарина с аспирином и плацебо. Общее количество фатальных и нефатальных ИМ + случаев коронарной смерти на монотерапии варфарином и аспирином снизилось приблизительно одинаково – на 20%, при комбинации варфарина с аспирином – на 34%, что было статистически значимо. Действие варфарина в основном было связано с уменьшением частоты фатальных случаев ИБС (39%), а аспирин – нефатальных (32%). Аспирин и варфарин не оказывали влияния на количество инсультов, в то же время

при комбинации варфарина с аспирином наблюдали увеличение частоты фатальных и геморрагических инсультов, а также кровотечений в сравнении с монотерапией аспирином или варфарином. У перенесших геморрагический инсульт средний уровень систолического артериального давления (АД) был выше как в сравнении с теми, кто перенес другие виды инсультов, так и с пациентами, у которых не было данного осложнения, и составлял 158, 146 и 135 мм рт. ст. соответственно. Абсолютное снижение риска развития коронарных событий составило при терапии аспирином 2,3, варфарином – 2,6 на 1000 пациентов в год. Эффект аспирина был значительно выше у лиц с исходным систолическим АД ≤ 130 мм рт. ст. (снижение риска на 45%) и практически не отмечался при АД ≥ 145 мм рт. ст. (-6%). На основании данных ТРТ был сделан вывод о том, что назначение аспирина при первичной профилактике предпочтительнее непрямым антикоагулянтам в связи с отсутствием значимых преимуществ последних в снижении числа коронарных событий перед аспирином, а также в более высоком риске кровотечений. Кроме того, при приеме непрямым антикоагулянтам требуется постоянный контроль значений МНО. Такая терапия, однако, возможна у пациентов с высоким риском сосудистых событий, при этом рекомендуемый уровень МНО составляет 1,5%.

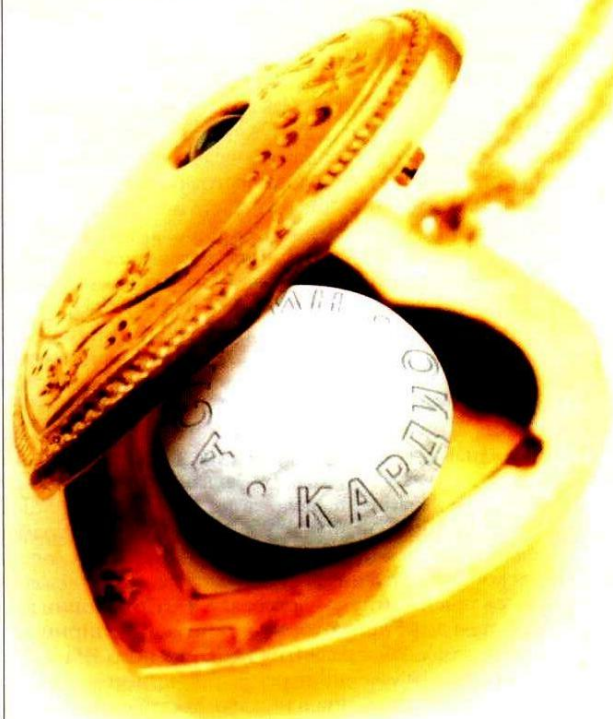
Исследование HOT было посвящено изучению эффективности и безопасности применения аспирина у больных АГ в условиях подобранной гипотензивной терапии [9]. В исследование включены более 19 000 больных с АГ со значениями диастолического АД от 100 до 115 мм рт. ст. в возрасте от 50 до 80 лет, которым проводили терапию фелодипином и при необходимости другими гипотензивными препаратами. Больные были случайным образом распределены на три группы с целевыми показателями диастолического АД ≤ 90 , ≤ 85 и ≤ 80 мм рт. ст. Кроме того, все пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема аспирина 75 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 года. Назначение аспирина уменьшало риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. Самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечена при достижении среднего диастолического АД 82,6 мм рт. ст., а самый низкий риск сердечно-сосудистой смертности при уровне диастолического АД – 86,5 мм рт. ст. Дальнейшее снижение диастолического АД ниже этого уровня также было безопасным. У больных сахарным диабетом частота сердечно-сосудистых событий на фоне терапии аспирином снизилась на 51% при достижении диастолического АД 80 мм рт. ст. Следует отметить, что пациенты в исследовании HOT относились к группе среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, кроме того, все они получали активную гипотензивную терапию. Поэтому снижение абсолютного риска развития ИМ на фоне терапии аспирином было несколько меньшим и составило 1,5 на 1000 пациентов в год. Как и в ТРТ, в исследовании HOT не отмечено увеличения общего числа инсультов, в том числе и геморрагических при терапии аспирином. В исследовании HOT впервые продемонстрированы преимущества применения малых доз аспирина при АГ, но при условии хорошо подобранной гипотензивной терапии, что выразилось в снижении риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта.

Несколько отличаются результаты опубликованного в 2001 г. исследования PPP [10], в котором аспирин назначали в дозе 100 мг/сут лицам с наличием одного фактора риска ИБС и более. PPP было досрочно завершено в связи с получением результатов других исследований, доказавших эффективность аспирина при первичной профилактике. Всего в исследование включены 4500 пациентов, средний период наблюдения составил 3,6 года. Риск развития ИМ и инсульта на фоне терапии аспирином снизился приблизительно одинаково – на 31 и 33% (недостаточно). Отмечено достоверное уменьшение сердечно-сосудистых

Для тех, кто дорожит головой и сердцем...

АСПИРИН КАРДИО®

ОБЕСПЕЧИВАЕТ
НАДЕЖНУЮ
ПРОФИЛАКТИКУ
ИНФАРКТА
И ИНСУЛЬТА



Специальная
оболочка защищает
слизистую желудка
от воздействия
ацетилсалициловой
кислоты

АСПИРИН КАРДИО® 100



Рег. удостоверение П №014880/01-2003



Bayer HealthCare

дистой смертности на 44%, а всех сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты, преходящее нарушение мозгового кровообращения, стабильная стенокардия, периферический атеросклероз) – на 23%.

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа всех пяти контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в который были включены около 60 000 пациентов [11]. Показано, что назначение аспирина достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32%, а общее число сердечно-сосудистых событий – на 15%. Не было обнаружено статистически значимого влияния аспирина на общую смертность и общее число инсультов, однако их количество было незначительным в каждом из объединенных в метаанализ исследований. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получавших аспирин, была выше в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Результаты метаанализа исследований, посвященных первичной профилактике, позволили установить, что назначение аспирина дает возможность избежать от 6 до 20 инфарктов миокарда у 1000 пациентов с 5% риском развития сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет, но в то же время может вызвать от 0 до 2 геморрагических инсультов и от 2 до 4 желудочно-кишечных кровотечений. В то же время у лиц с 1% риском сердечно-сосудистых осложнений в течение 5 лет назначение аспирина позволяет избежать всего от 1 до 4 случаев инфаркта миокарда, при аналогичном риске возникновения геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений.

Если данные о положительном влиянии аспирина на клинические исходы сердечно-сосудистых заболеваний при их вторичной профилактике были подтверждены в одинаковой степени для мужчин и женщин, то этого нельзя сказать о результатах исследований по первичной профилактике. До настоящего времени не было получено убедительных доказательств пользы от применения аспирина при первичной профилактике у женщин. В большинстве исследований по первичной профилактике принимали участие мужчины и только в два из них (HOT и PPP) включены женщины. В исследовании HOT положительный эффект аспирина по снижению числа сердечно-сосудистых событий был отмечен только у мужчин, в то время как преимущества назначения аспирина у женщин не выявлены. В PPP эффективность применения аспирина была равноценной у мужчин и женщин, однако данное исследование было досрочно завершено. В начале 80-х годов было организовано крупное проспективное исследование Nurses Health Study, в котором аспирин назначали женщинам-медсестрам без предшествующего анамнеза ИБС, инсульта или онкологического заболевания [12]. В исследовании, продолжавшемся в течение 6 лет, участвовали 87 678 женщин в возрасте от 34 до 65 лет, которые принимали аспирин в различных дозах. Риск развития нефатального ИМ и коронарной смерти у женщин, регулярно принимавших от 1 до 6 таблеток аспирина в неделю, достоверно снизился на 25%. Кроме того, наблюдали тенденцию к уменьшению смерти от сердечно-сосудистых причин и числа основных сердечно-сосудистых осложнений (-11 и 15% соответственно). Не было отмечено эффекта аспирина на частоту развития инсульта. Интересно отметить, что положительное влияние аспирина не было выраженным у женщин моложе 50 лет – соотношение количества ИМ среди получавших и не получавших аспирин составило 22 и 23 на 100 тыс. пациентов в год. В то же время в более “старших” возрастных группах эффективность аспирина была существенно выше. Среди женщин от 50 до 54 лет частота ИМ у принимавших и не принимавших аспирин составила 62 и 121, а в группе от 55 лет и выше – 112 и 165 на 100 тыс. пациентов в год соответственно. Положительный эффект аспирина не наблюдали у женщин, принимавших более 6 таблеток аспирина в неделю. К недо-

статкам данного исследования относится то, что на его результаты могли оказать влияние различные факторы, которые не были учтены при проспективном наблюдении.

Совсем недавно завершилось крупное рандомизированное исследование Women's Health Study, результаты которого позволили несколько по-новому оценить возможности первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у женщин [13]. В исследовании участвовали почти 40 000 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше, которым назначали аспирин в дозе 100 мг через день или плацебо на протяжении 10 лет наблюдения. У принимавших аспирин отмечено недостоверное снижение риска комбинированной первичной конечной точки (нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) -9%, $p=0,13$. В то же время важно указать, что назначение аспирина привело к снижению риска развития первого инсульта на 17%, $p=0,04$ (в основном за счет ишемического – 24%, $p=0,009$), а транзиторных ишемических атак на 22%, $p=0,01$. При этом не выявлено значимого увеличения числа геморрагических инсультов. Частота желудочно-кишечных кровотечений в группе аспирина была выше, чем в плацебо – 4,6 и 3,8% соответственно. Аспирин не влиял на риск фатального и нефатального ИМ, а также на смерть от сердечно-сосудистых причин в целом по группе получавших аспирин. Однако, как и в Nurses Health Study, эффективность аспирина была существенно выше в “старшей” возрастной группе. Применение аспирина у женщин старше 65 лет привело к статистически значимому снижению риска основных сердечно-сосудистых событий на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ на 34%. Интересно отметить, что подгруппа лиц старше 65 лет составляла около 10% от принявших участие в исследовании женщин ($n=4097$), но на ее долю приходилось не менее трети всех сердечно-сосудистых событий. Учитывая то, что большинство женщин в Women's Health Study были достаточно молодого возраста с низким риском развития ИМ, можно предполагать, что именно с этим связано отсутствие значимого снижения данного показателя в отличие от исследования Nurses Health Study.

Назначение аспирина у женщин старше 65 лет позволило избежать развития 44 ИМ, инсультов и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин ($p=0,008$), но в то же время вызвало 16 желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии ($p=0,05$). Эти данные еще раз подчеркивают необходимость тщательного анализа пользы и риска при применении аспирина с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

При метаанализе данных пяти ранее проведенных контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий [6–10] и результатов Women's Health Study отмечено, что аспирин достоверно снижает риск развития ИМ на 24% и не влияет на общее число инсультов [13]. Отдельный анализ результатов первичной профилактики у женщин (данные исследований HOT, PPP, Women's Health Study) показал, что прием аспирина приводит к достоверному 19% снижению риска инсульта, при отсутствии влияния на частоту ИМ. Вместе с тем у мужчин назначение аспирина сопровождается снижением риска ИМ на 32%, при незначительном увеличении риска инсульта. Различия в снижении риска ИМ и инсульта на фоне приема аспирина между мужчинами и женщинами, по данным метаанализа, были достоверными и составляли 0,01 и 0,05 соответственно. Эти результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований, в которых установлено, что соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин. В среднем развитие первого ИМ у женщин происходит на 10 лет позже, чем у мужчин. Инсульт является одной из основных причин смерти и приобретенной нетрудоспособности в большинстве развитых стран, что также связано с увеличением в

них средней продолжительности жизни. Высокий уровень заболеваемости и смертности от инсульта является актуальной проблемой первичной профилактики данного состояния, особенно у женщин. Значимость исследования Women's Health Study заключается именно в том, что впервые при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний был продемонстрирован положительный клинический эффект аспирина в снижении риска развития инсульта у женщин.

На основании имеющихся результатов исследований по первичной профилактике Европейское общество кардиологов рекомендовало прием аспирина пациентам, у которых ежегодный риск развития коронарных событий составляет 1,5% и более [14]. Назначение аспирина лицам с риском развития ИБС $\leq 1\%$ нецелесообразно. Коррекция основных сердечно-сосудистых факторов риска (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр АД) является достаточной у данных пациентов, и польза от дополнительного приема аспирина невелика. Эффективной для первичной профилактики считается доза аспирина 75 мг/сут. При назначении аспирина больным АГ необходима коррекция АД (с поддержанием уровня диастолического АД ≤ 85 мм рт. ст.). Рутинное использование противоязвенных препаратов не рекомендуется у пациентов, принимающих аспирин в дозе 75–100 мг/сут, в связи с отсутствием результатов исследований, доказывающих эффективность такой превентивной терапии [14].

Заключение

Аспирин остается единственным из антитромботических препаратов, который в настоящее время используется в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Если положительная роль аспирина при вторичной профилактике сосудистых событий очевидна, то его назначение при первичной профилактике пациентам с более низким риском сосудистых осложнений требует соотнесения пользы и риска от проведения подобной терапии. Применение аспирина может сопровождаться развитием осложнений, что также должно учитываться врачами. Наибольшую опасность представляют ассоциирующиеся с приемом аспирина желудочно-кишечные кровотечения и геморрагический инсульт. Использование малых доз аспирина (75–100 мг/сут) позволяет снизить риск геморрагических осложнений, но полностью их не устраняет. Прием аспирина рекомендован пациентам с риском развития коронарных событий 1,5% и более в год. Назначение аспирина при первичной профилактике сосудистых событий предпочтительнее непрямым антикоагулянтам в связи с отсутствием значимых преимуществ последних в снижении числа коронарных событий перед аспирином, а

также в более высоком риске кровотечений. Кроме того, при приеме непрямым антикоагулянтов требуется постоянный контроль значений МНО. Такая терапия, однако, возможна у пациентов с высоким риском сосудистых событий при наличии лабораторного контроля значений МНО, целевой уровень которого составляет 1,5. Интересно отметить, что согласно данным метаанализа, включившего результаты Women's Health Study, положительный эффект аспирина при первичной профилактике связан у женщин с уменьшением риска инсульта, в то время как у мужчин – со снижением риска ИМ. Данная гипотеза, однако, требует дальнейшего подтверждения. Результаты исследования Women's Health Study впервые убедительно продемонстрировали эффективность аспирина в первичной профилактике сосудистых событий у здоровых женщин, особенно в возрасте старше 65 лет.

Литература

1. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535–42.
2. McConnell 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.
3. Hennekens CH, Karolson LK, Rosner B. A case-control study of regular aspirin use and coronary deaths. *Circulation* 1978; 58: 35–8.
4. Hammond EC, Garfinkel L. Aspirin and coronary heart disease: findings of a prospective study. *Br Med J* 1975; 2: 269–71.
5. Jick H, Miettinen OS. Regular aspirin use and myocardial infarction. *Br Med J* 1976; 1: 1057–8.
6. 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.
7. 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.
8. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anti-coagulation 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.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG 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: 1766–72.
10. 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.
11. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *ANN Intern Med* 2002; 136: 161–72.
12. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991; 266: 521–7.
13. Ridker P, Cook N, Min Lee I et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352.
14. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.