

# Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца

В.И.Новиков<sup>✉</sup>, К.Ю.Новиков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

<sup>✉</sup>endo@smolgm.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности больных сахарным диабетом. Антиагрегантная терапия – важнейший компонент терапии и профилактики ишемической болезни сердца, а основной препарат – ацетилсалициловая кислота (АСК). В представленном обзоре изложены современные подходы к первичной и вторичной профилактике коронарных событий у больных сахарным диабетом, данные опубликованных метаанализов эффективности и безопасности различных доз и форм АСК, а также последние отечественные и новые зарубежные клинические рекомендации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота.

**Для цитирования:** Новиков В.И., Новиков К.Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 16–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.16-23

## Review

### Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives

V.I. Novikov<sup>✉</sup>, K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 214019, Russian Federation, Smolensk, ul. Krupskoi, d. 28

<sup>✉</sup>endo@smolgm.ru

#### Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of patients with diabetes mellitus mortality. Antiplatelet therapy is a crucial component of ischemic heart disease treatment and prevention, acetylsalicylic acid is the main drug of this group. The review presents modern approaches to primary and secondary prevention of unfavorable cardiovascular events in diabetes mellitus patients, meta-analyses results on effectiveness and safety of various doses and forms of acetylsalicylic acid and recent Russian and international clinical guidelines.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular disease, acetylsalicylic acid.

**For citation:** Novikov V.I., Novikov K.Yu. Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives. Consilium Medicum. 2018; 20 (4): 16–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.16-23

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти у пациентов с сахарным диабетом (СД), составляя 65–80% смертей у этих пациентов [1–3].

Ассоциация гипергликемии, метаболических нарушений, огромного количества идентифицированных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) тесно связана с развитием сердечно-сосудистой патологии – поражением коронарного и мозгового кровотоков, и формирует терапевтические приоритеты мирового медицинского сообщества. Риск инфаркта миокарда (ИМ) при развитии СД повышается у мужчин и женщин в 3,7 и 5,9 раза соответственно, практически нивелируя гендерные различия, а риск кровоизлияния в мозг увеличивается в среднем в 6 раз. Кроме того, уже на этапе выявления СД типа 2 (СД 2) более 50% больных имеют различные стадии диабетических осложнений [4].

Более того, имеющиеся данные позволяют говорить о развитии поражений сосудов еще на преддиабетическом этапе, когда уровни глюкозы крови не достигают диабетических значений (нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе). Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена является признанным фактором риска развития макрососудистых катастроф – миокардиального инфаркта, инсульта и острой сердечной смерти [5, 6]. Концентрация кардиального тропонина, являющегося признанным маркером острого коронарного синдрома [7], также была достоверно повышена при нарушенной толерантности к глюкозе и СД и составила 6,4 и

10,8% соответственно по сравнению с 3,7% у эугликемических испытуемых [8]. На основании этого можно сделать вывод о повышении кардиоваскулярного риска и развитии субклинического повреждения миокарда при развитии дисгликемии.

Как было показано, больные СД 2 без истории сердечно-сосудистых событий и лица, перенесшие ИМ, имеют одинаковый риск развития сердечно-сосудистых катастроф [9]. Увеличенный риск ССЗ у больных СД является результатом комбинации многочисленных и хорошо известных специализируемых заболеваний и состояний, таких как гипертония, дислипидемия, ожирение и т.д. Их терапия показала достоверную эффективность в профилактике ССЗ [10, 11]. Плохой контроль над большинством сердечно-сосудистых факторов риска, характерных для СД [12], подчеркивает необходимость поиска более агрессивных стратегий воздействия на модифицируемые сердечно-сосудистые факторы риска, особенно у пациентов с предшествующими событиями ССЗ. Однако подход к проблеме ССЗ нельзя ограничивать только коррекцией традиционных рисков, поскольку при СД огромное значение имеют специфические, или «нетрадиционные», риски (табл. 1) [13].

Многочисленные исследования прояснили механизмы, лежащие в основе эндотелиальной дисфункции, приводящей к нежелательным сердечно-сосудистым исходам при СД. Эта дисфункция связана с висцеральным ожирением, резистентностью к инсулину и изменениями уровней разнообразия циркулирующих факторов [14]. Атерогенез начинается с дисфункции эндотелиальных клеток, когда под

Таблица 1. Традиционные и специфические факторы риска ССЗ при СД

Факторы риска	
Традиционные	Дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, гиподинамия, курение
Специфические	Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, постпрандиальная гипергликемия и колебания уровня глюкозы, микроальбуминурия, гематологические, тромботические факторы, повышенный уровень С-реактивного протеина и гомоцистеина, эректильная дисфункция, генетические и эпигенетические факторы

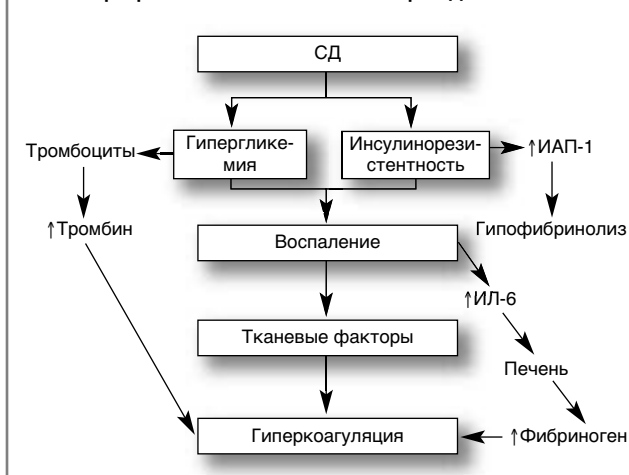
воздействием различных вредных факторов, а часто и их комбинации, таких как дислипидемия, гипертония, диабет, курение и т.д., развивается дефицит оксида азота (NO) и простациклина. Затем мононуклеарные клетки (моноциты и Т-лимфоциты) связываются с эндотелием; этот процесс опосредуется молекулами адгезии, присутствующими на поверхности эндотелия, – молекула адгезии сосудов, молекула межклеточной адгезии и Е-селектин. Моноцит мигрирует в субэндотелиальное пространство, созревает в резидентном макрофаге и захватывает липиды через специфические рецепторы поглотителей SR-A и CD-36, становясь пенной клеткой. Позже гладкие мышечные клетки мигрируют на поверхность и образуют фиброзный «копачок», и, наконец, насыщенные липидами макрофаги высвобождают матриксную металлопротеиназу, вызывающую разрыв бляшки и развитие острых коронарных синдромов, таких как ИМ и нестабильная стенокардия.

Атеротромбоз, определяемый как образование тромба на ранее существовавшей атеросклеротической бляшке, является основной причиной смерти в цивилизованном мире. Диабет был признан как независимый фактор риска, а атеротромбоз составляет 80% смертей у этих пациентов [15, 16]. Это результат прогрессирования атеросклероза, и его основные проявления – внезапная сердечная смерть, ИМ, инсульт и периферическая артериальная ишемия [17]. Гипергликемия связана с гиперкоагуляционным состоянием, которое более выражено в постпрандиальный период. Гиперактивированные тромбоциты взаимодействуют с поврежденными эндотелиальными клетками на фоне снижения ингибиторов коагуляции и уменьшения фибринолиза [18]. Как показали исследования, сердечно-сосудистая смертность составляла более 50% общей смертности при СД 2 [19]. Атеросклероз развивается более быстро и агрессивно при СД и чаще приводит к тромботическим событиям из-за эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [20, 21]. При диабете активизация процессов коагуляции происходит более легко на фоне снижения фибринолитической активности [22]. Повышенная активность тромбоцитов свидетельствует о повышенной адгезии и агрегации у пациентов с диабетом (рис. 1). Гиперкоагуляция, связанная с СД, является следствием усиленной генерации тромбина тромбоцитами, нарушением фибринолиза из-за повышенного уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1) и воспаления, уровня циркуляции интерлейкина-6 (ИЛ-6), фибриногена и экспрессии тканевых факторов в сосудистых клетках.

Было показано, что у лиц с различным стажем СД было увеличенное количество CD62P-положительных и CD63-положительных тромбоцитов (т.е. активированных тромбоцитов) по сравнению со здоровыми субъектами. На это увеличение циркулирующих активированных тромбоцитов не влияло улучшение гликемического контроля, включая интенсификацию инсулинотерапии. Как ни странно, увеличение CD62P-положительных тромбоцитов было обнаружено у здоровых родственников 1-й степени родства больных СД 1. Кроме того, значимые увеличения базального тромбоксана В [23] наблюдаются в тромбоцитах обоих типов СД как у пациентов с отсутствием сосудистых осложнений, так и у пациентов с хорошим диабетическим контролем.

Флуцитометрия показала, что большая гиперактивная субпопуляция тромбоцитов циркулирует у пациентов с

Рис. 1. Протромботические механизмы при СД.



СД на том же уровне, что и у пациентов, перенесших ИМ. Это говорит о том, что повышенный потенциал агрегации этих тромбоцитов снижает их порог активации, способствуя тем самым увеличению частоты острых сердечно-сосудистых событий при СД [24].

Помимо гиперактивности тромбоцитов СД также предрасполагает систему коагуляции к другим нарушениям [25]. Фибринолиз – естественная система защиты от тромбоза. В физиологических условиях существует баланс между активаторами плазминогена и его ингибиторами. Его нарушение может быть вызвано уменьшением уровней активатора тканевого плазминогена или увеличением уровня ИАП-1.

Исследования показали, что претромботическое состояние у пациентов с СД можно объяснить высокими уровнями ИАП-1 [26, 27]. Повышенные концентрации ИАП-1 были связаны с увеличением ССЗ и смертности. Корреляция ИАП-1 с различными факторами, такими как возраст, пол и этническая принадлежность у больных СД 2 и стабильной стенокардией, изучалась в исследовании BARI 2D [28]. Результаты показали, что у больных СД 2 и стабильной стенокардией уровни антигена ИАП-1 и его активность парадоксально снижались с увеличением возраста и, напротив, повышался фибринолиз. Эти результаты могут свидетельствовать о наличии защитных механизмов, приводящих к улучшению выживаемости у некоторых пожилых больных СД [28].

С другой стороны, причина претромботического состояния может состоять в том, что гипергликемия усиливает процесс гликирования протеина, в частности фибриногена, изменяя физиологическую структуру тромба и, следовательно, повышая устойчивость к деградации плазмином. Краткое описание механизмов, участвующих в гипофибринолизе при СД, приведено на рис. 2 [29]. Основными факторами, влияющими на гипофибринолиз при СД, являются измененная структура сети фибрина и нарушение фибринолитической системы. Факторы, способствующие изменению структуры тромба, включают повышенные уровни тромбина и количественные и качественные изменения фибриногена, включая гликирование и окисление молекул фибриногена. Повышенные уровни ИАП-1, гликирование плазминогена и повышенное включение ан-

тифибринолитических белков (ингибиторов плазмина и комплемента С3) в тромб при СД способствуют нарушению фибринолиза.

Учитывая все сказанное, антиагрегантная терапия, безусловно, является важнейшим компонентом в лечении ССЗ, ассоциированных с атеросклеротическими изменениями у больных СД, проявлениями которых являются внезапная сердечная смерть, ИМ, инсульт и периферическая артериальная ишемия [17]. Базовые отечественные рекомендации предусматривают обязательное использование препаратов, влияющих на процессы коагуляции у больных с ИБС и СД (табл. 2).

Основным препаратом антиагрегантной терапии во всем мире является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая используется при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Хорошо известно, что ингибирование АСК функции тромбоцитов опосредовано постоянной его инактивацией. К этому приводит ацетилирование нескольких сериновых доменов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) – тромбоцитарного фермента, который преобразует арахидоновую кислоту в простагландин  $H_2$ , субстрат тромбоксансинтазы, который образует тромбоксан  $A_2$ , очень мощный агрегирующий агент (рис. 3).

АСК примерно в 200 раз более эффективна в ингибировании ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, которая присутствует в новообразованных тромбоцитах и участвует в воспалительном ответе [31, 32]. Ингибирование ЦОГ-1 в тромбоцитах требует низких доз АСК, а агрегация тромбоцитов является необратимой, поскольку оно длится в течение жизни тромбоцитов, составляющей около 10 дней. Преимущество АСК не ограничивается только ингибированием тромбоксана  $A_2$ , препарат может увеличить синтез NO тромбоцитов, защитить NO от его инактивации, улучшает эндотелиальную функцию, оказывает противовоспалительное действие [33].

Для вторичной профилактики и для больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в последние годы используются блокаторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> – тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор (см. табл. 2). Все эти препараты (классифицированные как тиенопиридины и нетиенопиридины) прямо или косвенно ингибируют аденозиндифосфатный рецептор P2Y<sub>12</sub>. Несмотря на эффективность этих средств при долгосрочной терапии, начало антиагрегационного действия этих агентов может задерживаться, поскольку они медленно адсорбируются и преобразуются в активное вещество печенью. Тиенопиридины (клопидогрел и прасугрел) требуют печеночной P450-опосредованной конверсии пролекарства в его активный метаболит [34]. Тикагрелор и кангрелор являются непосредственно активными, но имеют длительное время абсорбции после перорального приема. Это отсроченное начало деятельности является большой клинической проблемой, снижая эффективность антиагрегантной терапии в краткосрочной перспективе и ухудшая прогноз.

Несмотря на то что все антитромбоцитарные препараты, по всей вероятности, влияют на структуру тромба путем косвенного воздействия на тромбоцитарное образование тромбина, АСК является уникальным антитромбоцитарным агентом, поскольку она непосредственно изменяет структуру тромба и усиливает фибринолиз, связанный частично с ацетилированием фибриногена. Это делает АСК агентом, который независимо нацелен как на клеточную, так и на белковую фазу коагуляции [35–37]. Следует отметить, что некоторые препараты в терапии СД, артериальной гипертензии и дислипидемии обладают в незначительной степени подобной активностью [38].

Антитромботическую терапию при СД можно разделить на первичную профилактику, которая включает лиц без предшествующей истории сосудистой ишемии, и вторичную профилактику – у тех, кто имел сосудистое окклю-

Рис. 2. Механизмы, связанные с гипофибринолизом при СД.

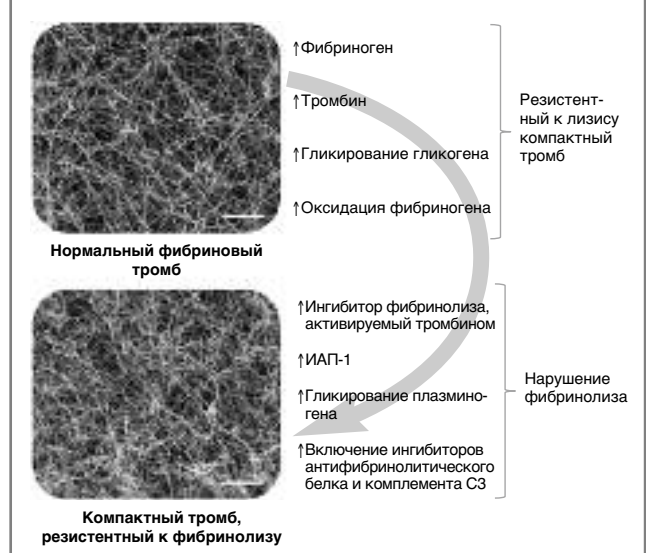
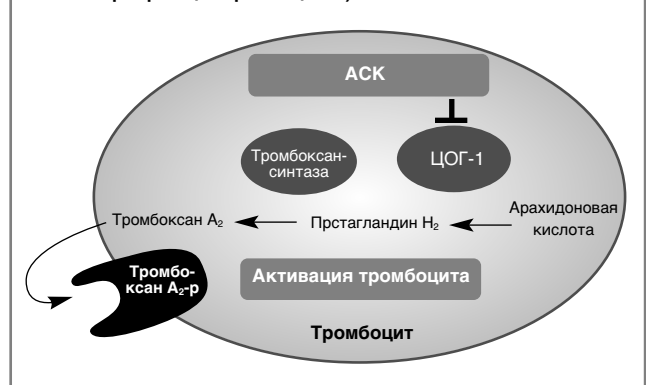


Рис. 3. Механизм действия АСК: ЦОГ-1 катализирует образование тромбоксана  $A_2$  из арахидоновой кислоты (тромбоксан  $A_2$  – активатор агрегации тромбоцитов).



зионное событие. До недавнего времени АСК очень широко использовалась для первичной сосудистой протекции при диабете, но имеющиеся данные показали не очень высокую активность препарата при таком подходе [39]. Поэтому, как правило, рекомендации в основном ограничивают АСК для первичной сосудистой защиты в подгруппах пациентов с СД при более высоком сосудистом риске, без четкого определения этих групп [40].

Результаты метаанализов показали, что антиагреганты (главным образом АСК) обладают протективным эффектом у пациентов с высоким риском. В частности, частота сосудистых событий снижалась с 22,3 до 18,5% в группе пациентов с СД ( $p < 0,002$ ) и от 16,4 до 12,8% – у пациентов без СД ( $p < 0,00001$ ). Хотя общая заболеваемость сосудистыми событиями была намного выше у пациентов с СД, эффект антиагрегантной терапии не коррелировал с наличием СД [41]. В этих исследованиях АСК была наиболее часто оцениваемым антиагрегантом при дозах от 75 до 325 мг в день. Было установлено, что низкая доза АСК (75–150 мг/сут) по меньшей мере столь же эффективна, как и более высокие суточные дозы, но, что важно, развитие геморрагических осложнений реже осложняло терапию при более низких дозах [41, 42].

Преимущества АСК у пациентов с историей или острым сосудистым событием (ИМ, инсульт) на сегодняшний день не подвергаются сомнению. Ее эффективность была впервые оценена в клинических плацебо-контролируемых исследованиях, опубликованных более 20 лет назад, с общим участием около 100 тыс. пациентов [43]. Метаанализ этих исследований четко показал преимущество АСК для вто-

Таблица 2. Базовые отечественные рекомендации по антиагрегантной терапии при ИБС и СД [30]

Антиагрегантная терапия при ИБС и СД	АСК не показана больным СД без ССЗ
	АСК в дозе 75–150 мг рекомендована для вторичной профилактики
	У больных с толерантностью к АСК рекомендуется прием клопидогрела
	У больных с ОКС рекомендуется прием блокаторов рецепторов P2Y <sub>12</sub> (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) в течение года. У пациентов с ОКС после чрескожного вмешательства предпочтителен прием прасугрела и тикагрелора

ричной профилактики у пациентов с высоким риском (из-за имеющегося ССЗ) [44]. Это были больные с острым ИМ или ИМ в анамнезе, инсультом или транзиторной ишемической атакой, стабильной или нестабильной стенокардией, ангиопластикой и болезнью периферических артерий. У этих пациентов назначение АСК было связано с уменьшением на 27% риска сосудистых катастроф. Однако у лиц с низким уровнем риска (первичная профилактика) АСК имела менее выраженную (10%) протекцию.

По существующей теории, более скромные профилактические эффекты АСК у больных СД с низкими кардиоваскулярными рисками по сравнению с нормогликемическими субъектами могут объясняться резистентностью к препарату. Хотя некоторые работы сообщали об отсутствии различий в чувствительности к АСК при СД (41,9%) и нормогликемическими волонтерами (43,2%) [45]. Несколько клинических исследований показало связь между резистентностью к АСК и более высоким риском повторных ишемических событий [46, 47]. Однако распространенность резистентности к АСК широко варьируется, по данным доступных исследований. Эти различия объясняются методами определения резистентности, дозой АСК и особенностью выборки пациентов. При использовании специфичных для ЦОГ-1 тестов (например, определение тромбосана сыворотки или мочи, анализов с арахидоновой кислотой в качестве агониста) резистентность к АСК является редким явлением (<5% пациентов) [48, 49]. В то же время распространенность резистентности к АСК была выше, когда используемые методы не являлись специфическими для определения ЦОГ-1. Полученные в этих работах результаты вероятнее всего отражают не только степень ингибирования ЦОГ-1, а также индуцированные АСК ЦОГ-1-независимые эффекты [50]. Показано, что основной причиной резистентности к АСК при проведении специфических тестов на ЦОГ-1 является низкий комплаенс пациента [51]. Гетерогенность критериев включения в исследование является еще одним фактором, который способствует необъективной оценке эффективности АСК. В работах, показавших низкий ответ на препарат у пациентов с СД, использовались неспецифические методы ингибирования ЦОГ-1 [52, 53]. Было показано, что увеличение дозы АСК у этих больных помогает в преодолении резистентности [54]. Это согласуется с результатами субанализа исследования АСК-индуцированного тромбоцитарного эффекта (ASPECT), в котором сравнивали фармакодинамический эффект разных доз АСК у пациентов с СД и нормогликемических субъектов. Анализ показал более высокий процент резистентности к АСК в подгруппе СД с более низкой дозой (81 мг в день). Интересно, что увеличение дозы АСК (162 и 325 мг в день) значительно снижало реактивность тромбоцитов у пациентов с СД, что приводило к сравнимым показателям резистентности к АСК в обеих группах [49].

На сегодняшний день нет опубликованных исследований для оценки влияния резистентности к АСК и ее клинической эффективности у пациентов с СД и ИБС. Кроме того, в нескольких исследованиях изучались механизмы резистентности к АСК у больных СД. Среди вероятных причин была исследована гипергликемия, влияющая на взаимодействие между тромбоцитарными процессами гликирования и ацетилирования [55]. Кроме того, синтез

тромбосана А<sub>2</sub> усилен у пациентов с СД, а жесткий гликемический контроль приводит к снижению его концентрации [56]. То есть гипергликемия может быть причиной сниженного ответа на лечение АСК, наблюдаемого у пациентов с СД с плохим метаболическим контролем [57]. Повышенный синтез тромбосана А<sub>2</sub> также может быть связан с увеличением ресинтеза циркулирующих тромбоцитов при СД. Таким образом, хотя АСК может необратимо ингибировать ЦОГ-1, введение в системную циркуляцию вновь образовавшихся тромбоцитов, не попавших под воздействие АСК, сопровождается повышенной генерацией тромбосана А<sub>2</sub>, что вызывает активацию рецептора тромбосана А<sub>2</sub>, несмотря на ингибирование ЦОГ-1 [58].

Улучшение гликемии, как показали ученые, приводит к повышению антитромбоцитарной активности АСК в коротком периоде, но пролонгация эффекта может быть достигнута только при более частых приемах АСК. Действительно, в ряде исследований было показано, что назначение АСК 2 раза в день снижает активацию тромбоцитов, хотя масштабные результаты исследований, использующих этот режим дозирования, отсутствуют [59–61]. Возможно, публикация результатов мощных проспективных исследований, таких как ASCEND, сможет предоставить доказательную базу и способствовать разработке конкретных клинических рекомендаций для первичной профилактики ИБС при диабете [62].

Использование АСК для тотальной первичной профилактики ССЗ у пациентов с СД без учета факторов риска остается спорным. Есть обобщенные результаты исследования АСК для первичной профилактики у пациентов с СД. В общей популяции были проведены 6 исследований [63–68], в которые также вошли пациенты с СД; а 3 другие работы специально изучали больных СД [69–71]. Продолжительность исследований варьировалась от 3 до 10 лет, изучались разные дозы АСК. Диапазон базового риска ССЗ широко варьировался в разных исследованиях. Участники японского исследования JPAD были подвержены очень низкому риску (0,25% годового риска ИБС), тогда как в предыдущих исследованиях риск ИБС у контрольной группы превышал 2% в год [70].

В последние годы 7 метаанализов предоставили данные о терапии АСК у пациентов с СД [72–77]. Следует отметить, что включенные в анализ исследования были очень неоднородны по многим параметрам. В целом 7 анализов показали скромный эффект терапии АСК при статистически незначительном  $\approx 10\%$  снижении риска развития инсульта и ИМ. Когда анализ охватывал общие события ССЗ (ИМ и инсульт вместе), изменения были более явными и статистически значимыми (табл. 3).

В некоторых анализах были обнаружены данные о различиях в эффективности, связанных с полом: при более значительном сокращении случаев ИБС у мужчин и более значительном сокращении инсульта у женщин [72, 76, 77]. С. Zhang и соавт. обнаружили, что для исследований с преобладанием женщин среди участников (>50%) риск ИМ составил 1,10, а риск инсульта – 0,67 при использовании АСК по сравнению с контролем [72]. Напротив, исследование с 50% и более мужчин имели относительный риск для ИБС-событий равный 0,71 и относительный риск развития инсульта – 1,05 при использовании АСК по сравне-

**Таблица 3. Исследование терапии АСК у пациентов с СД для первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [78]**

Исследование, год	n	Все сердечно-сосудистые события		Общая смертность		Сердечно-сосудистая смертность		ИМ		Инсульт	
		АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль
PHS, 1989	533	–	–	–	–	–	–	11	26	–	–
ETDRS, 1992	3711	333	361	340	366	244	275	241	283	92	78
HOT, 1998	1501	47	54	40	36	23	26	11	18	20	22
PPP, 2003	1031	14	20	25	20	10	8	5	10	9	10
WHS, 2005	1027	51	55	–	–	–	–	36	24	15	31
POPADAD, 2008	1276	127	132	94	101	43	35	90	82	37	50
JPAD, 2008	2539	40	46	34	38	1	10	12	14	28	32

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: PHS – Physicians' Health Study, ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, HOT – Hypertension Optimal Treatment, PPP – Primary Prevention Project, WHS – Women's Health Study, POPADAD – Prevention and Progression of Arterial Disease and Diabetes trial, JPAD – Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes.

**Таблица 4. Побочное действие АСК у пациентов с СД без ССЗ [78]**

Исследование, год	n	Все кровотечения		ЖКТ-кровотечения		Побочные действия со стороны ЖКТ, не связанные с геморрагиями	
		АСК	контроль	АСК	контроль	АСК	контроль
PHS, 1989	533	–	–	–	–	–	–
ETDRS, 1992	3711	37	37	–	–	–	–
HOT, 1998	1501	–	–	–	–	–	–
PPP, 2003	1031	10	1	8	1	–	–
WHS, 2005	1027	–	–	–	–	–	–
POPADAD, 2008	1276	–	–	28	31	73	94
JPAD, 2008	2539	34	10	12	4	47	4
Количество событий/число больных	–	81/3637	48/3644	48/2419	36/2427	120/1900	98/1915

нию с плацебо [72]. Риск кровотечения, по-видимому, был увеличен, но не был статистически значимым при любом метаанализе (табл. 4).

Среди 4961 пациента с СД ни в одном из 9 исследований не сообщалось об экстракраниальном кровотечении [69], а исследование АСК при диабетической ретинопатии показало, что препарат не повышает риск кровоизлияния в стекловидное тело или сетчатку [79].

В целом эти результаты показывают, что АСК очень эффективна при наличии высокого риска ССЗ (>10% за 10 лет) и безопасна, когда базовый риск ЖКТ-кровотечения не увеличен [78].

Опубликованный метаанализ как первичных, так и вторичных профилактических исследований не нашел достоверных различий в эффективности АСК при СД в зависимости от дозы [74]. Однако детальное изучение сравнительной эффективности различных суточных доз АСК у больных с высокими сердечно-сосудистыми рисками было проведено по результатам крупных (более 500 больных) плацебо-контролируемых исследований [80]. Работа показала, что пропорциональное снижение числа нежелательных сосудистых событий составило 19% при дозе АСК 500–1500 мг/сут, 26% – при дозе 160–325 мг/сут и 32% – при дозе 75–150 мг/сут (табл. 5). Снижение ежедневной дозы АСК менее 75 мг, по-видимому, сопровождается меньшим эффектом (13% снижение риска). Таким образом, оптимальной превентивной активностью обладает ежедневная доза 75–150 мг АСК.

Во всех исследованиях, сравнивающих АСК с плацебо, увеличение риска крупных кровотечений было сходным при всех суточных дозах менее 325 мг (1,7 для дозы менее 75 мг; 1,5 для дозы 75–150 мг и 1,4 для дозы 160–325 мг). Два исследования, сравнив дозы 75–325 мг/сут и менее 75 мг/сут, также не обнаружили существенной разницы в

частоте геморрагических осложнений (2,5 и 1,8% соответственно, недостоверно) [81].

Накопленная к настоящему времени доказательная база эффективности препаратов АСК без предшествующей истории ИБС у больных СД с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф и низким риском кровотечения нашла отражение в утвержденных клинических рекомендациях Европы и США по первичной профилактике у больных СД (табл. 6) [80].

Современная фармакология представляет разные формы АСК: обычная АСК, кишечнорастворимая АСК (КРА) и микроинкапсулированная форма. Результаты сравнительного анализа в целом показывают хорошее ингибирование активности тромбоцитов всеми перечисленными видами АСК и хорошую переносимость всех форм. В одной из работ КРА в дозе 150 мг оказалась эффективнее, чем 75 мг АСК, в отношении антитромбоцитарной активности [87].

КРА 100 мг/сут вызывает значительно меньшее гастродуodenальное повреждение в течение 7 дней, чем та же доза простой АСК, как было показано у здоровых волонтеров. Никаких существенных различий между КРА и плацебо в этом отношении не было выявлено [88].

При анализе результатов терапии пациентов с ишемическим инсультом были выделены 2 группы: 2548 пациентов получали терапию антиагрегантами (включая обычную АСК) и 830 пациентов получали КРА в дозе 100–300 мг/сут. Около 60% больных были мужчинами, средний возраст составлял 70 лет, 85% имели ранее выявленные ССЗ. Наиболее часто КРА назначалась в дозе 100 мг/сут. Несерьезные геморрагические события были зафиксированы у 1,8% в группе с КРА и у 1,6% в группе других антиагрегантов. Повторный ишемический инсульт произошел у 1,5% пациентов в группе КРА и у 2,2% в группе альтернативной тера-

Доза АСК, мг/сут	Количество исследований	Количество сердечно-сосудистых событий/количество наблюдений, %		Процент снижения сосудистого риска
		АСК	контроль	
500–1500	34	1621/11 215 (14,5)	1930/11 236 (17,2)	19 (3)
160–325	19	1526/13 240 (11,5)	1963/13 273 (14,8)	26 (3)
75–150	12	366/3370 (10,9)	517/3406 (15,2)	32 (6)
<75	3	316/1827 (17,3)	354/1828 (19,4)	13 (8)

Организация	Рекомендации
Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology, ESC) [82]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антитромбоцитарная терапия АСК может быть использована у пациентов с гипертонической болезнью без истории ССЗ при сниженной функции почек или с высоким риском ССЗ</li> <li>• Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для людей с СД, у которых нет клинических признаков атеросклеротической болезни</li> </ul>
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) [83]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД 1 или СД 2 при увеличении риска ССЗ (10-летний риск составляет более 10%)</li> <li>• В целевую группу входят большинство мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть как минимум один дополнительный фактор риска (семейная история ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия)</li> </ul>
Американский колледж терапевтов (American College of Chest Physicians, CCP) [84]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Больным СД в возрасте 50 лет и старше без симптоматики ССЗ показана низкая доза АСК (75–100 мг/сут)</li> </ul>
Американская ассоциация изучения заболеваний сердца/инсульта (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) [85]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Назначение АСК рекомендуется больным с высоким кардиоваскулярным риском (10-летний риск составляет 6–10%)</li> <li>• АСК может быть полезна для профилактики первого инсульта среди женщин с факторами риска</li> </ul>
Американская рабочая группа по профилактической работе (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) [86]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• АСК показана мужчинам в возрасте 45–79 лет для снижения риска ИМ (с анализом риска кровотечений)</li> <li>• АСК показана женщинам в возрасте 55–79 лет для снижения риска ишемического инсульта (с анализом риска кровотечений)</li> </ul>

пии. Летальный исход в группе КРА и контроле – 0,6 и 1,0% соответственно. Результаты показали, что КРА демонстрирует тенденцию улучшения отдаленных терапевтических результатов, а частота развития геморрагических осложнений была сопоставима между группой КРА и другими группами антиагрегантов [89].

Связь между временем приема КРА и вероятностью развития нежелательных желудочных осложнений была изучена в исследовании, включавшем 572 добровольцев [90]. Варьируя время приема 100 мг КРА, испытуемым проводилась гастроскопия. Кроме того, с помощью хромотографического метода проводился анализ высвобождения действующего вещества из лекарственной формы (КРА). Все пациенты наблюдались в течение 6–9 мес. Полученные результаты свидетельствуют о том, что скорость высвобождения АСК из КРА составила более 99% в течение 20–120 мин при pH>5,5. Повреждение слизистой оболочки во всех группах не носило сколь-либо серьезный характер, но было ниже в группах до и после сна, чем в группах во время и после еды ( $p<0,05$ ). Таким образом, сделан вывод о том, что оптимальное время однократного приема таблеток КРА – до еды или перед сном из-за повышения уровня pH во время и после приема пищи [90].

Другие исследовательские работы с использованием эндоскопических методов также показали снижение повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием АСК в кишечнорастворимой оболочке [91–93]. Отмечено, что КРА уменьшает эрозию гастродуоденальной зоны по сравнению с обычной формой при аналогичных сывороточных уровнях действующего вещества, подавлении сывороточного тромбосана  $A_2$  и ингибировании синтеза простагландинов слизистой оболочки желудка.

Рандомизированное двойное слепое 12-недельное исследование показало, что частота развития нежелательных явлений при применении низких доз КРА сопоставима с плацебо и составила в группе плацебо ( $n=321$ ) 6%, а в группе КРА ( $n=387$ , 81 мг/сут) – 7%, различия не были достоверны [94].

Сравнимая с плацебо частота развития нежелательных явлений при приеме КРА связана, безусловно, со специфическим покрытием, состоящим из комбинации целлюлозы, кремния и других неактивных ингредиентов. Это позволяет растворяться КРА в двенадцатиперстной кишке, а не в желудке [90], что позволяет снизить риск побочных явлений со стороны ЖКТ по сравнению с традиционными и буферизированными формами [95].

Действие АСК не ограничивается артериальной циркуляцией. Агрегация тромбоцитов является также важным стимулятором венозного тромбоза [96, 97]. Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (WARFASA) изучило эффективность АСК в профилактике рецидивов венозного тромбоза. С участием 403 больных в течение 2 лет терапия АСК снизила частоту развития рецидива до 6,6% пациентов по сравнению с 11,2% рецидивов в контрольной группе ( $p=0,02$ ). Другие исследования подтвердили эффективность АСК в профилактике венозного тромбоза после артропластики [98].

Кроме того, в настоящее время накапливается доказательная база использования АСК в онкологии. В метаанализе 8 исследований с суммарным участием 25 570 пациентов использование АСК значительно сократило общую заболеваемость онкопатологией, снизив риск смерти от рака на 21% [99].

В заключение следует отметить, что АСК, являясь одним из старейших лекарственных веществ, в настоящее время остается в фокусе пристального внимания исследователей и клиницистов всего мира. Как показали последние десятилетия, тактика ее применения как при ИБС и СД, так и при других состояниях и заболеваниях, является динамично развивающейся и постоянно эволюционирующей системой. Выработка стратегии назначения различных форм АСК (КРА) с учетом верифицированных рисков и разработка общепринятых критериев стратификации групп риска помогут улучшить терапевтические исходы, связанные с более широким использованием препарата.

## Литература/References

1. Gerstein HC: Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Med Res Rev* 2002; 18 (Suppl. 3): S82–S85.
2. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342 (13): 905–12.
3. Bulugahapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009; 26 (2): 142–8.
4. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений. *Сахарный диабет*. 2011; 3: 6–11. / Maslova O.V., Suncov Yu.I. Epidemiologiya saharnogo diabeta i mikrososudistykh oslozhnenij. *Saharnyj diabet*. 2011; 3: 6–11. [in Russian]
5. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol* 2011; 108 (Suppl. 3): 3B–24B.
6. Yde n L, Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. *Diabetes Vasc Dis Res* 2012; 9: 170–6.
7. Ingisser R, Cairns C, Christ M et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 1639–49.
8. Selvin E, Lazo M, Chen Y et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation* 2014; 130: 1374–82.
9. Hafner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
10. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.
11. Del Cañizo Gómez FJ, Moreira Andrés MN. Strict control of modifiable cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 641–4.
12. Del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. Cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Do we follow the guidelines? *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65: 125–33.
13. Fonseca VA. Risk factors for coronary heart disease in diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 154–6.
14. Ahmed I, Goldstein BJ. Cardiovascular risk in the spectrum of type 2 diabetes mellitus. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 759–68.
15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. *The Framingham study*. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
16. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138–45.
17. Badimon L, Badimon JJ, Vilahur G et al. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 225–31.
18. Colwell JA. Vascular thrombosis in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1993; 42: 8–11.
19. Yang F, Ye J, Pomerantz K et al. Potential modification of the UKPDS risk engine and evaluation of macrovascular event rates in controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; 6: 247–56.
20. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134–46.
21. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; 16: 1407–14.
22. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2: 16–23.
23. Sukhija R, Aronow WS, Kakar P et al. Relation of microalbuminuria and coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98: 279–81.
24. Stratmann B, Tschoepe D. Atherogenesis and atherothrombosis – focus on diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 291–303.
25. Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl. 2): 32–5.
26. Olexa P, Olexová M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Vnitr Lek* 2003; 49: 222–6.
27. Fujii S, Goto D, Zaman T et al. Diminished fibrinolysis and thrombosis: clinical implications for accelerated atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 1998; 5: 76–81.
28. McBane RD, Hardison RM, Sobel BE. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *Am J Cardiol* 2010; 105: 17–24.
29. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Aijan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 34.
30. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Вып. 8. М., 2017. / Algoritmy specializirovannoi medicinskoj pomoshchi bol'nym saharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maiorova. Vyp. 8. M., 2017. [in Russian]
31. Schröer K. Aspirin and platelets: The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis aspirin causes a bleeding tendency that involves inhibition of platelet function and prostaglandin biosynthesis. 1997; 23.
32. Patrono C, Rocca B. Drug Insight: aspirin resistance – fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4 (1): 42–50.
33. Russo I, Viretto M, Barale C et al. High glucose inhibits the aspirin-induced activation of the nitric oxide/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway and does not affect the aspirin-induced inhibition of thromboxane synthesis in human platelets. *Diabetes* 2012; 61: 2913–21.
34. Close SL. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of thienopyridines: clinically relevant? *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 19–26.
35. Aijan RA, Standeven KF, Khanbhai M et al. Effects of aspirin on clot structure and fibrinolysis using a novel in vitro cellular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (5): 712–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.183707
36. Bailey MA, Aggarwal R, Bridge KI et al. Aspirin therapy is associated with less compact fibrin networks and enhanced fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (5): 795–801. DOI: 10.1111/jth.12872
37. Tehrani S, Antovic A, Mobarrez F et al. High-dose aspirin is required to influence plasma fibrin network structure in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35 (2): 404–8. DOI: 10.2337/dc11-1302
38. Alzahrani SH, Aijan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7 (4): 260–73. DOI: 10.1177/1479164110383723
39. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2016; 23: 579–93.
40. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the ESC and developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013; 34 (39): 3035–87.
41. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296 (6618): 320–31.
42. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
43. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
44. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
45. Tasdemir E, Toptas T, Demir C et al. Aspirin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Ups J Med Sci* 2014; 119 (1): 25–31.
46. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC 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.
47. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 195–8.
48. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007; 115: 3156–64.
49. Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888–96.
50. Angiolillo DJ. Variability in responsiveness to oral antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2009; 103 (Suppl.): 27A–34A.
51. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis Haemostasis; Working Group on Aspirin Resistance. Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1309–11.
52. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430–5.
53. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97: 38–43.



54. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007; 56: 3014–9.
55. Watala C, Pluta J, Golanski J et al. Increased protein glycation in diabetes mellitus is associated with decreased aspirin-mediated protein acetylation and reduced sensitivity of blood platelets to aspirin. *J Mol Med* 2005; 83: 148–58.
56. Davm G, Catalano I, Averna M et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1769–74.
57. Watala C, Golanski J, Pluta J et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin): its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004; 113: 101–13.
58. DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Murphy S. Trial of repeated lowdose aspirin in diabetic angiopathy. *Blood* 1986; 68: 886–91.
59. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K et al. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4 (2): 180–7.
60. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012; 164 (4): 600.
61. Rocca B, Santilli F, Pitocco D et al. The recovery of platelet cyclooxygenase activity explains interindividual variability in responsiveness to low-dose aspirin in patients with and without diabetes. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (7): 1220–30.
62. Fox CS, Golden SH, Anderson C et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1777–803.
63. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 313–6.
64. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
65. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264–72.
66. Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–304.
67. The Medical Research Council's General Practice Research Framework Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351: 233–41.
68. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
69. ETDRS Investigators Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; 268: 1292–300.
70. 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 (published corrections appear in *JAMA* 2009; 301: 1882 and *JAMA* 2012; 308: 1861). *JAMA* 2008; 300: 2134–41.
71. Belch J, MacCuish A, Campbell I et al; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
72. Zhang C, Sun A, Zhang P et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 211–8.
73. Younis N, Williams S, Ammorio B, Soran H. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1459–66.
74. Simpson SH, Gamble JM, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1336–44.
75. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121: 2694–701.
76. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
77. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2300–6.
78. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 25.
79. Chew EY, Klein ML, Murphy RP et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 52–5.
80. Brotons C, Benamouzig R, Filipiak K et al. A Systematic Review of Aspirin in Primary Prevention: Is It Time for a New Approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15: 113–33.
81. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
82. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version, 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 2012 (33): 1635–701.
83. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S11–66.
84. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e637S–68S.
85. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
86. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396–404.
87. Brown N, May JA, Wilcox RG et al. Comparison of antiplatelet activity of microencapsulated aspirin 162.5 mg (Caspac XL), with enteric coated aspirin 75 mg and 150 mg in patients with atherosclerosis. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48 (1): 57–62.
88. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109–14.
89. Takahashi S, Mizuno O, Sakaguchi T et al. Enteric-coated aspirin versus other antiplatelet drugs in acute non-cardioembolic ischemic stroke: post-marketing study in Japan. *Adv Ther* 2014; 31: 118–29.
90. Guo W, Lu W, Xu Y et al. Relationship between Adverse Gastric Reactions and the Timing of Enteric-Coated Aspirin Administration. *Clin Drug Investig* 2017; 37 (2): 187–93.
91. Hotiezer JW, Silviso GR, Burks M, Ivey KJ. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet* 1980; 2: 609–12.
92. Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med* 1980; 304: 136–7.
93. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage. Prevention by enteric coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77–83.
94. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin – what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 897–908.
95. Rodríguez L, Hernández-Díaz S, Abajo F. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: Systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (5): 563–71.
96. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): 89S–119S.
97. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 1995; 2: 637–43.
98. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959–67.
99. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 31–41.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новиков Владимир Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: endo@smolgtmu.ru

Новиков Кирилл Юрьевич – ассистент каф. эндокринологии ФГБОУ ВО СГМУ