

ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ЗНАЧЕНИЕ АСПИРИНА

Стрижаков Л. А.

В обзоре представлены современные данные отечественных и зарубежных авторов по применению Аспирина у пациентов с сахарным диабетом. Приводится анализ многоцентровых исследований, изучавших влияние Аспирина на сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете. Рассматриваются современные рекомендации по применению Аспирина у больных сахарным диабетом.

Российский кардиологический журнал 2012, 2 (94): 94–99

Ключевые слова: сахарный диабет, Аспирин, сердечно-сосудистые осложнения.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Стрижаков Л. А. – к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных заболеваний.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): strizhakov76@mail.ru

ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал. АГ – артериальная гипертензия.

Рукопись получена 26.03.2012

Принята к публикации 28.03.2012

Сахарный диабет продолжает оставаться значимой междисциплинарной проблемой XXI века, которая относится уже не только к эндокринологии, но и к кардиологии, поскольку существует повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты с сахарным диабетом в среднем в 3 раза чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с общей популяцией. Причиной смерти больных сахарным диабетом в 75% наблюдений является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1,2], и у 20–30% больных с острым коронарным синдромом диагностируют сахарный диабет [3,4].

Сердечно-сосудистый риск при сахарном диабете тесно связан с нарушениями функций тромбоцитов и расстройствами коагуляции [5,6]. У пациентов с сахарным диабетом повышена экспрессия гликопротеидов Ib и IIb/IIIa, что приводит к повышению взаимодействия между тромбоцитами и фибрином. К другим нарушениям, влияющим на функцию тромбоцитов, относят снижение продукции эндотелием NO и простациклина, а также увеличение образования фибриногена, тромбина и фактора Виллебранда [5]. Тенденция к активации и агрегации тромбоцитов увеличивает риск тромбозов артериальных сосудов, особенно при разрыве атеросклеротической бляшки. В связи с этим, возникает необходимость назначения больным сахарным диабетом препаратов из группы антиагрегантов. Классическим представителем данной группы является ацетилсалициловая кислота (Аспирин).

Антитромботический эффект ацетилсалициловой кислоты связан с подавлением агрегации тромбоцитов за счет блокады циклооксигеназы-1 и снижения продукции тромбоксана A_2 этими клетками. Циклооксигеназа-1 примерно в 50–100 раз чувствительнее к действию ацетилсалициловой кислоты, чем циклооксигеназа-2, поэтому противовоспалительные дозы Аспирина многократно превышают

антитромботические. Увеличение его дозы выше 100 мг не приводит к дальнейшему усилению влияния препарата на тромбоциты. В малых дозах Аспирин, блокируя только циклооксигеназу-1, преимущественно снижает продукцию тромбоксана A_2 , в то время как уровень простациклина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности циклооксигеназы-2. В более высоких дозах Аспирин подавляет оба изофермента, что приводит к снижению продукции простациклина и нивелированию его благоприятных эффектов на тромбоциты. [7,8]

К настоящему времени накоплен более чем 20-летний опыт использования Аспирина у больных сахарным диабетом. Был проведен ряд многоцентровых исследований, которые доказали эффективность применения Аспирина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. Так, в исследовании PHS (Physicians' Health Study, 1989) 10,1% пациентов с сахарным диабетом, получавших плацебо, перенесли инфаркт миокарда, тогда как среди получавших Аспирин инфаркт миокарда развился только в 4% наблюдений. При этом у больных сахарным диабетом польза от приема Аспирина в целях профилактики инфаркта миокарда была больше (ОР – 0,39), чем у пациентов без диабета (ОР – 0,6) [9]. Сходные результаты были получены и в исследовании VIP (Bezafibrate Infarction Prevention), где участвовали 2368 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом и ИБС (группа 1) и 8586 пациентов с ИБС без диабета (группа 2). В конце периода наблюдения, который в среднем составил 5 лет, получены доказательства ряда преимуществ от приема Аспирина у больных сахарным диабетом. В первой группе, например, прием Аспирина позволил предотвратить 5 смертей от сердечно-сосудистых причин на каждые 100 леченых пациентов, в то время как во второй группе этот

показатель составил лишь 2,1. В целом уровень смертности в первой группе составил 10,9% по сравнению с 15,9% во второй группе. Более того, показатели общей летальности в группе с диабетом были меньше (18,4%), чем в группе пациентов без сахарного диабета (26,2%). Ацетилсалициловая кислота предотвратила смертельный исход у 7,8 из 100 пациентов с сахарным диабетом и ИБС и у 4,1 из 100 пациентов без сахарного диабета с ИБС [10] (табл. 1).

Одним из самых крупных клинических исследований, включавших исключительно пациентов с сахарным диабетом (всего 3711 больных в возрасте от 18 до 70 лет), было многоцентровое, рандомизированное исследование ETRDS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1992). У пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа и ретинопатией изучались терапевтические эффекты Аспирина и лазерной фотокоагуляции на риск прогрессирования осложнения ретинопатии. Исследование показало, что терапия Аспирином дала результат в виде 15%-го уменьшения относительного риска развития фатального и нефатального инфаркта миокарда (ОР – 0,85, 95%; доверительный интервал (ДИ) 0,73–1,00). При этом полученные данные демонстрируют, что у мужчин терапия Аспирином для профилактики инфаркта миокарда дала более выраженный эффект, чем у женщин (ОР для мужчин – 0,74, 99% ДИ 0,54–1,00, ОР для женщин – 0,91, 99% ДИ 0,65–1,28). Однако необходимо подчеркнуть, что данная разница не является статистически значимой и полученный результат может быть случайным. Стоит отметить, что доза Аспирина, использованная в ETRDS (650 мг) была выше рекомендованной в настоящее время [11] для лечения и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний. Данные, полученные в этом исследовании, также свидетельствуют о том, что применение Аспирина не увеличивает риск внутриглазного кровотечения [12]. В связи с вышесказанным, можно также привести результаты исследования DAMAD (Dipyridamole Aspirin Microangiopathy of Diabetes, 1989), показавшие, что терапия ацетилсалициловой кислотой (как монотерапия, так и в сочетании с дипиридамолом) приводила к значительно меньшей частоте развития микроаневризм в сетчатке, чем плацебо [13].

Длительные наблюдения (14 лет) показали, что регулярное использование Аспирина может предотвратить у больного диабетом ампутацию нижних конечностей. Риск ампутаций среди пациентов, у которых сахарный диабет развился в возрасте до 30 лет, уменьшается примерно на 20% [8].

Сравнительно недавно были проведены еще два крупных исследования, в которых участвовали больные с сахарным диабетом 2 типа: POPADAD

Таблица 1

Влияние Аспирина на риск летального исхода при сахарном диабете (Harpaz et al, 1998)

Причина смерти	Риск смерти (%)	
	Аспирин	Без Аспирина
<i>Пациенты с сахарным диабетом</i>	(n=1220)	(n=1148)
Заболевания сердца	10,9	15,9
Цереброваскулярные заболевания	1,2	1,9
Все причины	18,4	26,2
<i>Пациенты без сахарного диабета</i>	(n=4801)	(n=3785)
Заболевания сердца	4,8	6,9
Цереброваскулярные заболевания	0,3	0,4
Все причины	9,3	13,4

(Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes, 2008) и JPAD (Japanese Prevention of Atherosclerosis with Aspirin in Diabetes, 2008).

В исследовании POPADAD изучали, насколько лечение Аспирином и/или антиоксидантом было более эффективным, чем плацебо, в снижении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом и бессимптомными заболеваниями периферических артерий. Исследование включало 1276 пациентов старше 40 лет с сахарным диабетом 1 и 2 типа и лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\leq 0,99$. В POPADAD не было выявлено статистически значимых результатов, подтверждающих эффективность Аспирина в снижении смертности от ИБС и частоты развития нефатального инфаркта миокарда. Однако данный вывод является неоднозначным, поскольку, несмотря на то, что продолжительность периода наблюдения в данном исследовании составляла в среднем 6,7 лет, отмечался достаточно высокий уровень отмены препарата: в 14% наблюдений в первый год и в 50% за 5 лет [11].

В исследовании JPAD изучались эффективность низких доз Аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Это было рандомизированное открытое исследование, в котором участвовали 2539 японских пациентов в возрасте от 30 до 85 лет с сахарным диабетом 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Пациенты были разделены на две группы: группа, которой назначался Аспирин (81–100 мг ежедневно) и группа, которой этот препарат не назначался. Наблюдение велось в течение 4,4 года. По результатам JPAD в группе, принимавшей Аспирин, было выявлено уменьшение риска развития фатальных и нефатальных осложнений ИБС, фатального и нефатального инсульта, а также заболевания периферических артерий: из 154 произошедших неблагоприятных исходов 68 (5,4%) было отмечено

но в группе, принимавшей Аспирин, и 86 (6,7%) – в группе, не принимавшей Аспирин (ОР 0,81, 95% ДИ 0,49–1,33) [14].

Существует еще несколько исследований, которые анализировали применение Аспирина в популяциях, включавших различное количество пациентов с сахарным диабетом: British Medical Doctors (BMD), Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment (HOT), Primary Prevention Project (PPP) и Women's Health Study (WHS). Три из этих исследований (PPP, WHS and HOT) включали 1,000 или более пациентов с сахарным диабетом, исследования BMD и TPT – 101 и 68 пациентов соответственно. Учитывая, что исследования специально не рандомизировали на основе наличия сахарного диабета, ретроспективный анализ результатов не обладает всеми преимуществами рандомизации и должен быть интерпретирован с осторожностью. В исследованиях BMD, TPT, а также исследование PHS, о котором уже говорилось в начале данной статьи, включались только мужчины. BMD не выявило преимуществ Аспирина для целей сокращения числа осложнений ИБС или инсульта в подгруппе пациентов с сахарным диабетом.

В исследованиях PPP и HOT участвовали пациенты как мужского, так и женского пола. Результаты данных исследований показали статистически незначимое уменьшение наблюдений ИБС среди пациентов с сахарным диабетом, принимавших Аспирин. Исследование WHS, единственное исследование, включавшее исключительно женщин, в котором назначалась самая низкая доза Аспирина (100 мг в день), показало незначительную тенденцию в сторону увеличения осложнений ИБС (ОР 1,34, 95% ДИ 0,85–2,12) но при этом выявило сокращение инсультов (ОР 0,45, 95% ДИ 0,25–0,82) [15].

Таким образом, на настоящий момент данные по применению Аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний основаны на 9 исследованиях, в 3 из которых участвовали исключительно больные сахарным диабетом и в 6 – пациенты с сахарным диабетом составляли подгруппы в рамках более крупной выборки (табл. 2). Однако ни одно из исследований не позволяет сделать однозначный вывод по поводу эффективности терапии Аспирином ввиду ограниченной статистической мощности и неопределенности результатов каждого отдельно взятого исследования. В связи с этим возникла необходимость объединить все данные по применению Аспирина у больных сахарным диабетом с помощью мета-анализа.

Впервые мета-анализ был проведен Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC) в 2002 г. и включал обзор 287 рандомизированных клинических

исследований терапии Аспирином и другими антиагрегантами среди 135 000 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Относительно применения Аспирина у пациентов с сахарным диабетом по результатам проведенного мета-анализа отмечалось сокращение серьезных сосудистых событий, кроме того, представленные данные свидетельствовали об одинаковой эффективности при длительной терапии как дозы Аспирина 75–150 мг в сутки, так и более высокой дозы [16].

В 2009 году АТС пересмотрело мета-анализ 2002 года с целью синхронизировать и систематизировать все имеющиеся данные по применению Аспирина и выполнило новый мета-анализ 6 исследований по первичной профилактике и 16 исследований по вторичной профилактике Аспирином, используя имеющиеся в распоряжении исследователей индивидуальные данные их участников (всего 95 000 пациентов, из которых примерно 4000 имели диагноз сахарного диабета). В результате было выявлено снижение относительного риска сосудистых осложнений на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,94; $p=0,0001$) – прежде всего, за счет снижения частоты инфаркта миокарда на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,89). Также отмечаются факты, подтверждающие различную эффективность Аспирина в зависимости от пола пациента: выявлено уменьшение риска развития ИБС у мужчин на 23% (ОР 0,77, 95% ДИ 0,67–0,89), у женщин с такой же вероятностью (23%) снижен риск развития инсульта (ОР 0,77, 95% ДИ 0,59–0,99). Эффективность терапии Аспирином в целях сокращения частоты развития сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом была такой же, как и у пациентов из общей выборки (ОР 0,88, 95% ДИ 0,67–1,15); доверительный интервал в данном случае получился более широким, ввиду небольшого количества пациентов с сахарным диабетом и небольшого общего числа развития у них сердечно-сосудистых осложнений [17,18].

Несмотря на очевидные преимущества назначения Аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, его использование в клинической практике ограничено из-за побочных эффектов. Имеются данные, подтверждающие, что существует риск кровотечений, который может повышаться даже при приеме небольших доз Аспирина. Так, риск геморрагического инсульта составляет 1 на 10 000 наблюдений в год, а желудочно-кишечного кровотечения – 3 на 10 000 наблюдений в год [11]. Результаты мета-анализа, проведенного в 2009 году, показывают, что у больных сахарным диабетом вероятность развития желудочно-кишечного кровотечения более высокая, чем в общей популяции.

Таблица 2

Исследования по применению Аспирина у больных сахарным диабетом

Исследование, год	Дизайн исследования	Популяция пациентов	Доза АСК	Продолжительность терапии АСК (годы)	Только пациенты с СД	Количество пациентов с СД (% от всей совокупности)	Продолжительность СД	Основной критерий эффективности
BMD 1988	Рандомизированное, открытое	Мужчины	500 мг каждый день	5,6	Нет	101 (2)	Нет данных	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
PHS 1989	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины	325 мг через день	5	Нет	533 (2,4)	Нет данных	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний
ETDRS 1992	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины и женщины с СД 1 и 2 типа	650 мг каждый день	5	Да	3711 (100)	>10 лет у более 80% участников	Смертность от всех причин
TPT 1998	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины с высоким риском ССЗ	75 мг	6,7	Нет	68 (2,6)	Нет данных	ИБС
HOT 1998	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины и женщины с гипертензией	75 мг каждый день	3,8	Нет	1501 (8)	Нет данных	Комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт
PPP 2003	Рандомизированное, открытое	Мужчины и женщины, возраст > 50, с фактором риска ССЗ ≥ 1	100 мг каждый день	3,6	Да	1031 (100)	Нет данных	Комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт
WHS 2005	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Женщины	100 мг через день	10,1	Нет	1027 (2,6)	Нет данных	Комбинированная конечная точка, включающая нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от ССЗ
POPADAD 2008	Рандомизированное, двойное слепое*, плацебо-контролируемое	Мужчины и женщины с СД 1 или 2 типа, ЛПИ $\leq 0,99$, но без проявлений ССЗ	100 мг каждый день	6,7	Да	1276 (100)	Более 6 лет в каждой группе	Смерть от ИБС или инсульта; нефатальный инфаркт миокарда или инсульт; ампутация выше лодыжки при критической ишемии конечностей и смерть от ИБС
JPAD 2008	Рандомизированное, открытое контролируемое	Мужчины и женщины с СД 2 типа без атеросклероза в анамнезе	81 или 100 мг каждый день	4,4	Да	2539 (100)	7,3	Осложнения атеросклероза, включая фатальный или нефатальный инфаркт миокарда; фатальный или нефатальный инсульт; заболевание периферических артерий

Примечание: * для пациентов и исследователей.

Сокращения: СД – сахарный диабет; АСК – ацетилсалициловая кислота (Аспирин); ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Кроме того, данные, полученные в клинической практике (вне контекста научных исследований), также подтверждают более высокий риск кровотечения при приеме Аспирина у пациентов с сахарным диабетом, нежели у пациентов, не страдающих этим заболеванием [15]. Таким образом, побочные эффекты со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта (эрозивно-язвенные поражения) являются наиболее распространенной проблемой при лечении Аспирином.

В связи с этим возникла необходимость в создании максимально безопасной формы Аспирина, которая могла минимизировать негативное воздействие на желудочно-кишечный тракт. Компания

«Bayer», в 1993 г. разработала препарат Аспирин® Кардио (Aspirin® Protect) — таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, в дозировке 100 мг для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Дозировка 300 мг применялась в случаях, когда необходимо безопасное применение повышенной дозы ацетилсалициловой кислоты для лечения таких состояний, как острый инфаркт миокарда, реабилитация после аортокоронарного шунтирования и др.

Считается, что препараты ацетилсалициловой кислоты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, могут быть менее гастротоксичны из-за ослабления прямого раздражающего действия кислоты на слизистую оболочку желудка. Сходный механизм уменьшения негативного действия Аспирина на желудочно-кишечный тракт предложен для обоснования использования комбинации препарата с гидроокисью магния. Однако к настоящему времени убедительные доказательства более щадящего действия на слизистую желудка получены для покрытых кишечных форм Аспирина. В небольшом эндоскопическом исследовании у бессимптомных больных, длительно принимавших обычную форму Аспирина, эрозии на слизистой желудка были отмечены в 90% наблюдений, и в 60% — при приеме препарата в виде покрытой кишечной формы [19]. При эндоскопической оценке краткосрочных эффектов обычных и покрытых кишечных форм Аспирина преимущество последней продемонстрировано в 5 исследованиях [20].

Кроме того, при сопоставлении с обычным Аспирином, прежде всего покрытые кишечные формы могут иметь преимущество за счет лучшей переносимости, которая, в итоге, может повлиять на эффективность, приводя к меньшей частоте отмены препарата. Косвенным доказательством этого предположения служат результаты масштабного проспективного эпидемиологического исследования с участием 577 немецких врачей [21]. Особенностью исследования была регистрация не только «крупных» (кровотечения), но и «малых» (изжога, составляющие синдрома диспепсии) желудочно-кишечных эффектов Аспирина (Аспирин® Кардио, «Байер Шеринг Фарма», Германия), которые определяют переносимость препарата и степень следования предписанному лечению. В исследование были включены 1156 кардиологических больных, изначально получавших покрытую кишечную форму Аспирина® Кардио и 1570 больных, у которых Аспирин в обычной форме был заменен на покрытую кишечную форму Аспирина® Кардио. В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симптомов диспепсии после замены обычного Аспирина на покрытую кишечную форму. В начале исследования среди

больных, принимавших обычный Аспирин, на изжогу жаловались 37,6% больных. В дальнейшем, в результате приема покрытой кишечной формы Аспирина® Кардио, число таких больных уменьшилось до 19,1% через 3 месяца и до 10,5% — через 2 года лечения.

В 2009 году American Diabetes Association (ADA), American Heart Association (AHA), American College of Cardiology Foundation создали экспертную комиссию для систематизации и обобщения всех имеющихся данных по применению Аспирина и созданию практических рекомендаций. В 2010 году ADA опубликовала рекомендации по назначению Аспирина, основанные на заключениях данной комиссии [22]. В соответствии с ними, применение Аспирина показано:

- для первичной профилактики всем пациентам с сахарным диабетом 1 или 2 типа, у которых отмечается высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (десятилетний риск составляет > 10%), в дозе 75–162 мг/день;
- мужчинам старше 50 и женщинам старше 60 лет с одним фактором риска или более (сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, АГ, курение, дислипидемии, альбуминурия);
- пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний, но с несколькими дополнительными факторами риска (сердечно-сосудистые заболевания у близких родственников, АГ, курение, дислипидемии, альбуминурия);
- в качестве вторичной профилактики пациентам с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, назначение Аспирина, принимая во внимание общие рекомендации, должно определяться индивидуально, учитывая особенности конкретного пациента с сахарным диабетом (пол, возраст, наследственность, ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания).

Заключение

Поражение сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом реализуется через микро- и макрососудистые осложнения (диабетическая ангиоретинопатия, нефропатия, заболевания периферических сосудов, инфаркт миокарда, инсульт). В настоящее время общепризнано, что назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным в терапии значительной части больных сахарным диабетом. Проведенные исследования демонстрируют целесообразность приема малых доз Аспирина, особенно у пациентов с сахарным диабетом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что существенно улучшает прогноз и качество жизни у данной категории больных.

Литература

1. Mak K.H., Moliterno D.J., Granger C.B. et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30:171–179.
2. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C. et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndroms) Registry. *Circulation* 2000; 102:1014–1019.
3. Norhammar A., Tenerez A., Nilsson G. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140–2144.
4. Bartnic M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur. Heart J* 2004; 25:1880–1890.
5. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S. et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 44:1476–1485.
6. Ametov A.S., Pyanykh O.P., Chernikova N.A. Impact of antidiabetic therapy on the risk of cardiovascular diseases and their complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archives* 2009; 8:71–75. (Аметов А.С., Пьяных О.П., Черникова Н.А. Влияние противодиабетической терапии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив* 2010; 8:71–75).
7. Karpov U.A. Acetylsalicylic acid – key position in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and events. *Russ Med J* 2008; 16:1554–1558. (Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота – ключевая позиция в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. *Русск. Мед. Журнал (ПМЖ)* 2008; 16:1554–1558).
8. Ostroumova O.D. Acetylsalicylic acid – the number one drug for cardiovascular diseases treatment: key therapeutic indications, clinical benefits, effective dosages and methods of tolerance improving. *Russ Med J* 2004; 5:275–281. (Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. *Русск. Мед. Журнал (ПМЖ)* 2004; 5:275–281).
9. Hayashino Y., Hennekens C.H., Kurth T. Aspirin use and risk of type 2 diabetes in apparently healthy men. *Am J Med.* 2009; 122:374–379.
10. BIP Group. Bezafibrate Infarction Prevention. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102:21–7.
11. Pignone M., Alberts M.J., Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *Circulation* 2010; 121:2694–2701.
12. Manrique C., Lastra G., Palmer J. et al. Aspirin and Diabetes Mellitus: revisiting an old player. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2:37–42.
13. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin and dipyridole in early diabetic retinopathy: Multicentre randomised controlled clinical trial. *Diabetes* 1989; 38:491–498.
14. Soejima H., Morimoto T., Saito Y. et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2010; 104:1085–1088.
15. Pignone M., Williams C.D. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6:619–628.
16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329):71–86.
17. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373:1849–60.
18. Butalia S., Leung A.A., Ghali W.A. et al. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2011; 10:25–36.
19. Jaszewsky R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:10–3.
20. Dietz R., Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiologie* 2003; 92:501–21.
21. Walker J., Robinson J., Stewart J., et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6 (4): 519–22.
22. Standards of medical care in diabetes –2010. *Diabetes Care* 2010; 33:11–61.

Prevention of cardiovascular complications in diabetes mellitus: the role of aspirin

Strizhakov L. A.

The review presents modern national and international evidence on aspirin therapy in patients with diabetes mellitus. The results of multi-centre studies which investigated aspirin effects on cardiovascular complication risk among diabetic patients are analysed. The modern guidelines on aspirin therapy in diabetes mellitus are discussed.

Russ J Cardiol 2012, 2(94): 94–99

Key words: diabetes mellitus, aspirin, cardiovascular complications.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.