

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Мелехов А. В., Рязанцева Е. Е.

Артериальная гипертензия (АГ) остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), являющимся важным фактором риска развития тяжелых, нередко фатальных осложнений. Предотвращение ССЗ у пациентов с АГ представляет собой комплексную задачу, которая включает в себя не только необходимость снижения АД, но и воздействие на дополнительные ФР. В ходе исследования HOT впервые была предпринята попытка изучить, какое влияние оказывает назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) пациентам с АГ на развитие ССЗ. В результате было показано, что аспирин снижал риск развития больших сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ОИМ, нефатальный ОНМК, сердечно-сосудистая смерть) на 15% ($p=0,03$) и инфарктов миокарда на 36% ($p=0,02$). Для того, чтобы внедрить результаты HOT в клиническую практику, было проведено дополнительное исследование (субанализ). Это исследование показало, что достоверное преимущество терапии АСК наблюдалось в подгруппе пациентов с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л. Результаты исследования HOT и, в частности, его субанализа уже были включены в обновленные рекомендации по лечению АГ.

Российский кардиологический журнал 2013, 5 (103): 81–87

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, исследование HOT.

Acetylsalicylic acid in primary prevention among patients with arterial hypertension

Melekhov A. V., Ryzantseva E. E.

Arterial hypertension (AH) remains one of the most prevalent cardiovascular diseases (CVD) and is an important risk factor of severe, often fatal complications. CVD prevention in AH patients is a complex task, including not only blood pressure reduction, but also targeting additional risk factors. The HOT study was the first attempt to assess the effects of acetylsalicylic acid (ASA) on CVD risk in AH patients. It was shown that ASA reduced the risk of major cardiovascular events (non-fatal acute myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, and cardiac death) by 15% ($p=0,03$). The risk of MI was reduced by 36% ($p=0,02$). In order to implement the HOT study results in the clinical practice, additional data analyses were performed, which demonstrated that ASA benefits were the most pronounced in patients with creatinine levels >150 mmol/l. The evidence from the HOT study, including the

Истинную распространенность артериальной гипертензии (АГ) оценить сложно, по разным оценкам она составляет 30–45% в общей популяции с тенденцией к увеличению с возрастом. Согласно обновленным рекомендациям по лечению АГ Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) от 2013г, на протяжении последних десятилетий были отмечены положительные изменения в уровне среднего артериального давления (АД) в различных странах, однако стойкой тенденций к уменьшению его значений зафиксировано не было [1].

Недостаток информации о частоте и выраженности АГ стал причиной использования так называемых “суррогатов” для оценки распространенности АГ [2]. Считается, что одним из наиболее информативных “суррогатов” является смерт-

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии № 2, Москва, Россия.

Мелехов А. В.* — к.м.н., доцент, Рязанцева Е. Е. — ординатор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
amelekhov@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, АД — артериальное давление, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистые события, ОИМ — острый инфаркт миокарда, АПА — атеросклероз периферических артерий, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОГ — Европейское общество гипертензии, ЕОА — Европейское общество атеросклероза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор (ы) риска, SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation, АСК — ацетилсалициловая кислота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

Рукопись получена 11.10.2013

Принята к публикации 21.10.2013

subgroup analysis results, has been included in the latest guidelines on AH management.

Russ J Cardiol 2013, 5 (103): 81–87

Key words: acetylsalicylic acid, arterial hypertension, essential arterial hypertension, primary prevention, cardiovascular complications, HOT study.

Hospital Therapy Department No. 2, N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russia.

ность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так как на данный момент АГ является наиболее значимым состоянием, на фоне которого развивается инсульт. Была доказана сильная корреляция между распространенностью АГ и смертностью от ОНМК [3]. При оценке всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) смертности от инсульта было выявлено, что в странах Западной Европы последнее время наблюдается тенденция к уменьшению распространенности АГ в отличие от стран Восточной Европы, где отмечен отчетливый рост количества смертей от ОНМК [4].

Таким образом, в настоящее время АГ остается наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), которое само по себе служит

весомым фактором риска развития тяжелых, нередко фатальных осложнений.

Высокое АД, как причина развития серьезного поражения сердечно-сосудистой системы и почек, было описано в большом числе крупных обсервационных исследований. Эти данные были подробно освещены в клинических рекомендациях Европейского Общества Кардиологов (ЕОК), начиная с первых изданий [5, 6]. Офисное АД (АД, измеренное на приеме у врача или в стационаре) находится в прямой взаимосвязи с частотой развития многих сердечно-сосудистых событий (ССС), в т.ч. ОНМК, острого инфаркта миокарда (ОИМ), внезапной смерти, сердечной недостаточности и атеросклероза периферических артерий (АПА), а также выраженной почечной недостаточности [7, 8]. Эта взаимосвязь сохраняется во всех возрастных и этнических группах [9, 10].

Развитие осложнений у пациентов с АГ наблюдается как на фоне высоких цифр АД, так и при

относительно низких цифрах (систолическое АД (САД) 110–115 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) 70–75 мм рт.ст.). Было показано, что у лиц старше 50 лет САД имеет большее прогностическое значение, чем ДАД [11]. Кроме того, пульсовое АД имеет дополнительное значение у пожилых людей, а пациенты с изолированной систолической АГ имеют высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1].

Необходимо отметить, что большее значение в определении риска осложнений и прогноза пациентов имеют амбулаторные значения АД (самостоятельное измерение АД и суточное мониторирование АД по Холтеру), так как они более объективно отражают истинный уровень АГ пациента в условиях его привычного образа жизни.

Связь АД с заболеваемостью и смертностью от ССЗ сильно варьирует в зависимости от наличия дополнительных факторов риска. Огромное значение имеют метаболические расстройства (нарушения

Таблица 1

Влияние сочетания факторов риска на 10-летнюю вероятность развития сердечно-сосудистых событий

Возраст	Пол	Общий холестерин (ммоль/л)	САД (мм рт.ст.)	Курение	Риск, %
60	Ж	8	120	Нет	2
60	Ж	7	140	Да	5
60	М	6	160	Нет	8
60	М	5	180	Да	21

Таблица 2

Исследование HOT — частота развития сердечно-сосудистых событий в группах АСК и плацебо

Вид события	Число событий	События/1000 пациенто-лет	p	Относительный риск (95% ДИ)
Большие ССС				
АСК	315	8,9	0,03	0,85 (0,73–0,99)
Плацебо	368	10,5		
Большие СС, в т.ч. бессимптомный ОИМ				
АСК	388	11,1	0,17	0,91 (0,79–1,04)
Плацебо	425	12,2		
ОИМ				
АСК	82	2,3	0,002	0,64 (0,49–0,85)
Плацебо	127	3,6		
ОИМ, в т.ч. бессимптомные				
АСК	157	4,4	0,13	0,85 (0,69–1,05)
Плацебо	184	5,2		
ОНМК				
АСК	146	4,1	0,88	0,98 (0,78–1,24)
Плацебо	148	4,2		
Сердечно-сосудистая смертность				
АСК	133	3,7	0,65	0,95 (0,75–1,2)
Плацебо	140	3,9		
Общая смертность				
АСК	284	8	0,36	0,93 (0,79–1,09)
Плацебо	305	8,6		

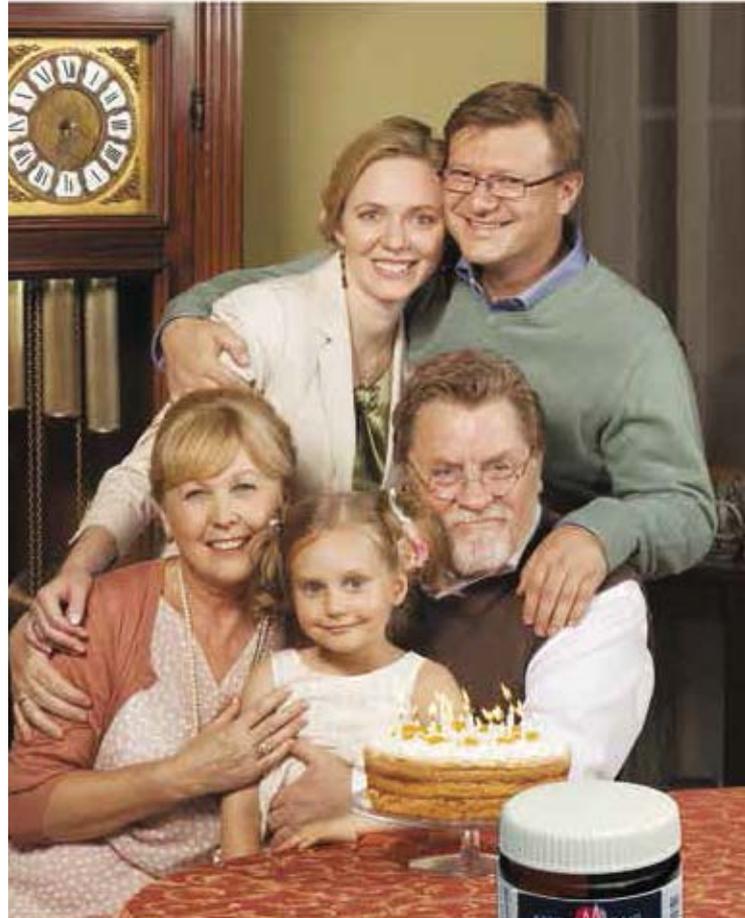
углеводного, липидного обмена, гиперурикемия), тесно связанные с АГ [1].

На протяжении длительного времени рекомендации по лечению АГ были направлены на снижение цифр АД, что считалось единственной или одной из главных целей, определяющих как необходимость, так и вид выбранной терапии. Этот подход был основан на том, что снижение АД само по себе, вне зависимости от того, какими методами оно достигнуто, позволяет в значительной степени уменьшить риск ССС. Однако в 1994г ЕОК, Европейское общество гипертензии (ЕОГ) и Европейское общество атеросклероза (ЕОА) разработали рекомендации по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) в клинической практике. В них было отмечено, что всем пациентам должны проводиться мероприятия по предотвращению ИБС и ее аналогов в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском (ССР). В настоящее время этот подход принят повсеместно и включен в рекомендации ЕОК по лечению АГ 2003, 2007, 2013гг [1, 5, 6]. Эта концепция основана на том факте, что лишь небольшая доля пациентов с АГ имеет изолированное повышение АД — основная масса больных имеет дополнительные факторы ССР. Кроме того, при наличии сопутствующей патологии АД и другие факторы ССР могут взаимно усиливать друг друга, при этом итоговый ССР будет больше суммы рисков при каждом из состояний. В результате, у пациентов с высоким ССР стратегия гипотензивной терапии может сильно отличаться от лиц с низким риском. Таким образом, терапевтический подход должен быть основан как на определении степени повышения АД, так и на оценке общего ССР [1].

Определение степени общего ССР не составляет трудностей в отдельных популяциях пациентов, в т.ч. с анамнезом ССЗ, сахарным диабетом, врожденным пороком сердца или при наличии одного из факторов риска (ФР). При всех описанных состояниях ССР оценивается как высокий или очень высокий, что требует интенсивных мероприятий по снижению риска. Однако большое количество пациентов с АГ нельзя отнести ни к одной из указанных категорий. В таких случаях для определения ССР требуется использование специальных моделей [1].

На основании больших европейских когортных исследований была разработана модель SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Эта общеизвестная модель позволяет установить риск смерти от ССЗ в течение 10 лет и включает в себя оценку возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД [12]. В таблице 1 приведены примеры, из которых видно, что в зависимости от комбинации этих факторов люди одного возраста могут иметь принципиально разный прогноз.

Отдельное внимание при оценке ССР следует уделять выявлению поражения органов-мишеней, так как возникающие при АГ бессимптомные нарушения



Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам:
 - ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
 - ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг



* РМЖ, Т 17, №9, 2009 г., Верткин А. Л. «Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов АСК у пациентов с ИБС» с. 1–6.

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата. Показания к применению: профилактика ССЗ при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбозов, период лактации; возраст до 18 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг, бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность (I и II триместры); период лактации; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. **Первичная профилактика ССЗ:** при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, АГ, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке 75 мг 1 раз в сутки. **Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбозов после хирургических вмешательств на сосудах** – 1 таблетка, содержащая АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечениях, почечной или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипы носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. **Полная информация по препарату в инструкции по медицинскому применению.**
ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, тел./факс +7 (495) 933 5511, Ред. ул. П № 013875/01. Информация для специалистов здравоохранения. Дата выпуска рекламы: сентябрь 2013 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Таблица 3

Исследование HOT — частота геморрагических осложнений в группе АСК и плацебо

	АСК (n=9399)	Плацебо (n=9391)	Отношение рисков, p
Фатальные кровотечения			
Всего	7	8	
Желудочно-кишечные	5	3	
Внутричерепные	2	3	
Другие	..	2	
Нефатальные кровотечения			
Всего	129	70	1,8, p<0,01
Желудочно-кишечные	72	34	
Внутричерепные	12	12	
Носовые	22	12	
Другие	23	12	
Малые кровотечения			
Всего	156	87	1,8, p<0,01
Желудочно-кишечные	30	18	
Пурпура	66	24	
Носовые	45	25	
Другие	15	20	

Таблица 4

Распределение пациентов в исследовании HOT в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска и наличия других факторов риска

Группы риска	Количество пациентов (%)
Низкий риск	0
Умеренный риск	9400 (50%)
Высокий риск	3795 (20,2%)
Очень высокий риск	5596 (29,8%)
Женский пол	8883
Старше 65 лет	5987
Курящие	2983
Общий холестерин >6,8 ммоль/л	4380
Креатинин >150 ммоль/л	1367
Сахарный диабет	1501
Установленная ИБС	3080
САД: <160 мм рт.ст.	4675
160–180 мм рт.ст.	10001
>180 мм рт.ст.	4114
ДАД: <104 мм рт.ст.	7346
104–107 мм рт.ст.	5590
>107 мм рт.ст.	5854

функционирования отдельных органов сигнализируют о прогрессии сердечно-сосудистого континуума, что в значительной степени ухудшает прогноз даже при малом количестве ФР [1].

Таким образом, предотвращение ССЗ у пациентов с АГ представляет собой комплексную задачу, которая включает в себя не только необходимость снижения АД, но и воздействие на дополнительные ФР.

Методами ее решения являются мероприятия по изменению образа жизни, а также назначение дополнительных лекарственных препаратов, в том числе сахароснижающих средств при нарушениях углеводного обмена, гиполипидемических препаратов при дислипидемиях (прежде всего — статинов), а также антиагрегантов.

В 2009г был опубликован крупный мета-анализ, посвященный вторичной профилактике ССЗ, в котором было выявлено, что назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) ведет к абсолютному снижению частоты ССО, при этом большие кровотечения наблюдаются относительно редко [13]. Однако при первичной профилактике соотношение вреда и пользы не столь значительное: абсолютное уменьшение частоты ССО лишь немного превосходит частоту развития больших кровотечений. Однако в отдельных группах пациентов при первичной профилактике наблюдается более выраженный эффект АСК. И хотя завершённые к настоящему моменту исследования пациентов с сахарным диабетом пока не показали достоверного преимущества антиагрегантной терапии, при субанализе исследования HOT было выявлено, что назначение АСК в значительной степени уменьшало частоту ССЗ и смерти у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [14]. Наилучшие результаты наблюдались у больных с СКФ <45 мл/мин/1,73 м². В этой группе риск кровотечения был умеренным в сравнении с высокой эффективностью по предотвращению развития ССЗ [15].

В ходе исследования HOT впервые была предпринята попытка изучить, какое влияние на развитие ССЗ оказывает назначение АСК у пациентов с АГ

Таблица 5

Эффект приема АСК на развитие сердечно-сосудистых событий в разных группах пациентов

Группы риска	Пациенты (n)		События (n)		События на 1000 пациенто-лет		Абсолютное уменьшение риска на 1000 пациенто-лет	Относительный риск (95% ДИ)
	АСК	Плацебо	АСК	Плацебо	АСК	Плацебо		
Все пациенты	9399	9391	315	368	8,9	10,5	1,6	0,85 (0,73–0,99)
Высокий и очень высокий риск	4699	4691	201	252	11,5	14,7	3,2	0,78 (0,65–0,94)
Умеренный риск	4700	4700	114	113	6,4	6,4	0	1,00 (0,77–1,30)
САД >180 мм рт.ст.	2005	2109	92	120	12,3	15,4	3,1	0,80 (0,61–1,05)
САД 160–180 мм рт.ст.	5083	4918	170	190	8,9	10,4	1,5	0,86 (0,70–1,06)
САД <160 мм рт.ст.	2311	2364	53	58	6,1	6,5	0,4	0,94 (0,65–1,36)
ДАД >107 мм рт.ст.	2964	2890	91	124	8,1	11,5	3,3	0,71 (0,54–0,93)
ДАД 104–107 мм рт.ст.	2831	2759	103	109	9,7	10,7	0,9	0,91 (0,70–1,19)
ДАД <104 мм рт.ст.	3604	3742	121	135	9,0	9,7	0,7	0,93 (0,73–1,19)
Креатинин >150 ммоль/л	681	686	38	69	15,4	28,2	12,9	0,55 (0,37–0,81)

[14]. Было набрано 18790 пациентов из 26 стран в возрасте 50–80 лет (средний возраст — 61,5 лет) с АГ и ДАД 100–115 мм рт.ст. (в среднем, 105 мм рт.ст.). Из них 9399 больным была назначена АСК в дозе 75 мг в сутки, а 9391 получали плацебо. В результате было показано, что АСК снижала риск развития больших ССС (нефатальный ОИМ, нефатальный ОНМК, сердечно-сосудистая смерть) на 15% ($p=0,03$) а инфарктов миокарда — на 36% ($p=0,02$). При этом положительного профилактического действия в отношении ОНМК не наблюдалось (табл. 2).

Всего было зарегистрировано 129 нефатальных кровотечений в группе АСК и 70 — в группе плацебо, фатальные же наблюдались всего у 7 и 8 пациентов, соответственно (табл. 3).

Исследование эффективности низких доз АСК в сравнении с плацебо у пациентов с контролируемой АГ позволило доказать положительное действие препарата на развитие фатальных и нефатальных ОИМ, частота которых снизилась на 36%, что позволяет предотвратить 1,5 ОИМ на 1000 пролеченных пациентов в 1 год (2,5 ОИМ на 1000 пациентов с сахарным диабетом) в дополнение к эффекту от самой гипотензивной терапии. Это достигается без увеличения риска ОНМК, которые наблюдались в группах АСК и плацебо с одинаковой частотой. Кроме того, значительный положительный эффект наблюдался в отношении больших ССС, частота которых была снижена на 15%. Также на фоне приема АСК у пациентов с АГ была выявлена статистически незначимая тенденция к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. В отношении бессимптомных ОИМ профилактический эффект менее выражен, однако авторы предлагают расценивать бессимптомный ОИМ как более мягкий вариант предотвращенного симптомного ОИМ.

Несмотря на то, что число фатальных кровотечений было одинаковым в группе АСК и плацебо, общая частота кровотечений (в основном, желудочно-кишечных и носовых) была в 1,8 раз выше в группе аспирина, $p<0,01$. И число кровотечений на фоне АСК в исследовании НОТ не превосходило таковое в исследованиях по вторичной профилактике на тех же дозах АСК.

Преимущества антиагрегантной терапии АСК были показаны у пациентов с хорошо контролируемой АГ, поэтому эти результаты нельзя распространять на больных с нестабильным АД. Для снижения вероятности геморрагического инсульта перед началом антиагрегантной терапии необходимо подобрать адекватную гипотензивную терапию.

Для того, чтобы внедрить результаты НОТ в клиническую практику, было проведено дополнительное исследование (субанализ) [16] с целью определить, какие группы пациентов получают наибольшую пользу от назначения АСК. Больные, включенные в исследование, были разделены в соответствии со степенью общего риска согласно шкале ВОЗ, а также другими факторами риска, представленными в таблице 4.

Это исследование показало, что единственное достоверное преимущество терапии АСК наблюдалось в подгруппе пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л. В этой группе относительный риск (ОР) больших ССС составил 0,595 (95% ДИ 0,387–0,913), ОР ОИМ — 0,193 (95% 0,056–0,670). На рисунке 1 показано, что у пациентов с повышенным уровнем креатинина на фоне терапии АСК наблюдается значимое снижение частоты развития больших ССС (на 86%), ОИМ (на 86%), сердечно-сосудистой (на 45%) и общей (на 39%) смертности. Кроме того, отмечена статистически незначимая тенденция к уменьшению частоты ОНМК.

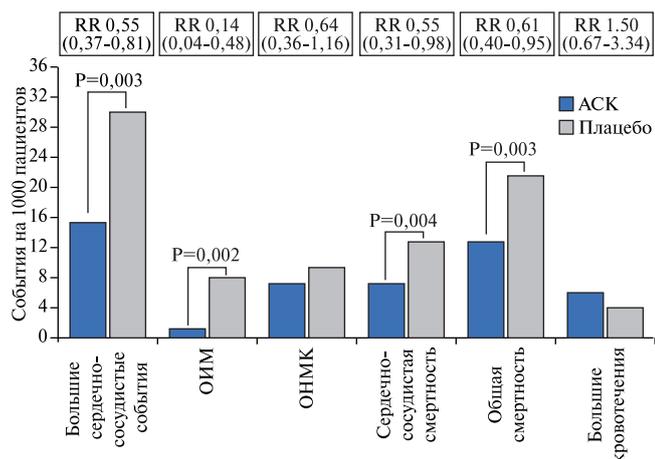


Рис. 1. Эффективность АСК у пациентов с повышенным уровнем сывороточного креатинина (>115 мкмоль/л). По вертикальной оси — события на 1000 пациентов/лет; RR — относительный риск (95% доверительный интервал); ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОИМ — острое нарушение мозгового кровообращения [16].

Количество фатальных ОИМ в исследовании НОТ было невелико и поэтому отдельно не оценивалось.

Субанализ влияния АСК на частоту развития фатальных и нефатальных кровотечений не выявил значимых различий между подгруппами, а, значит, геморрагические осложнения на фоне терапии АСК возникали случайным образом, независимо от базового уровня ССР.

Также были оценены абсолютная польза (уменьшение частоты больших ССС и ОИМ) и риск (увеличение риска кровотечений) на фоне лечения АСК. Более выраженное уменьшение числа больших ССС, чем в целом в исследовании, отмечалось в подгруппе пациентов с высоким и очень высоким риском, с базовым САД более 180 мм рт.ст. или базовым ДАД более 107 мм рт.ст. и у пациентов с высоким уровнем креатинина (табл. 5).

Также в перечисленных подгруппах наблюдалось уменьшение частоты развития ОИМ. В противоположность этому, риск больших кровотечений составлял 1,0–2,0 (в среднем, 1,4) кровотечения/1000 пациенто-лет и не зависел от базового ССР и САД/ДАД на момент включения.

В абсолютных значениях применение низких доз АСК для первичной профилактики ССО показало умеренную эффективность и позволяло предотвратить только 1,6 больших ССС на 1000 пациенто-лет; т.е. для предотвращения одного события необходимо пролечить 176 пациентов в течение 3,8 лет. Однако, у пациентов с высоким и очень высоким риском, а также с высоким АД на момент включения использование аспирина сопровождалось значимым преимуществом (предотвращение 3,1–3,3 ССС/пациенто-лет); в этих подгруппах для предотвращения события необходимо пролечить всего 82–91 пациентов в течение

3,8 лет. Самое значимое преимущество от терапии АСК было выявлено в подгруппе больных с уровнем креатинина >150 мкмоль/л, в которой назначение препарата позволяло предотвратить 13 больших ССС/1000 пациенто-лет (7 из которых — сердечно-сосудистая смерть), а для предотвращения одного события требуется пролечить только 22 пациента в течение 3,8 лет.

Так как развитие кровотечений не зависело от ССР, преимущества назначения АСК очевидно превосходит риск у пациентов в подгруппе с высоким базовым ССР.

Таким образом, в ходе субанализа был сделан вывод, что терапия АСК в качестве первичной профилактики у пациентов с АГ обладает преимуществом в тех случаях, когда, несмотря на адекватную гипотензивную терапию у больного сохраняется высокий риск ССС (на уровне 11–15 событий/1000 пациенто-лет). На основании этого исследователи предложили включить в рекомендации информацию о том, что низкие дозы АСК показаны пациентам с умеренным повышением уровня креатинина, а также может быть рассмотрена в случае высокого и очень высокого общего ССР или у больных с более высоким уровнем АД. Как только ССР снижается за счет интенсивной гипотензивной терапии, абсолютная польза от назначения АСК уменьшается, тогда как абсолютный риск геморрагических осложнений (кроме, возможно, внутричерепных кровоизлияний) остается прежним независимо от достигнутого уровня АД.

Результаты исследования НОТ и, в частности, его субанализа вскоре были включены в обновленные рекомендации по лечению АГ. В настоящее время, согласно европейским рекомендациям [1], АСК может быть назначена только в случае достижения целевого АД. Антиагрегантная терапия, преимущественно низкодозовая, должна проводиться всем пациентам с ССЗ в анамнезе (класс I A), а также рассматриваться у пациентов со сниженной почечной функцией или высоким ССР (класс II A, B). Применение АСК не рекомендуется у больных с низким и средним риском, так как в этом случае преимущество от лечения не превосходит его отрицательные эффекты (класс III A). Необходимо отметить, что по данным последнего мета-анализа, при первичной профилактике низкими дозами АСК наблюдалось уменьшение онкологической заболеваемости и общей смертности [17].

Отечественные рекомендации, основанные на европейских, также предлагают применять АСК в низких дозах (75–150 мг в сутки) после перенесенного ОИМ, ОИМ или ТИА, если нет угрозы кровотечения [18]. Субанализ исследования НОТ здесь также находит свое отражение: низкая доза АСК показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или

с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ [18]. Отмечено, что польза от снижения риска ССО при использовании АСК превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического ОНМК лечение АСК следует начинать только после достижения целевых цифр АД [18].

В то же время, американские рекомендации по профилактике ССЗ [19] предлагают назначать АСК в дозе 75–100 мг в сутки всем пациентам старше 50 лет без признаков ССЗ (Уровень 2В). При этом в комментариях отмечается, что влия-

ние АСК на общую смертность в 10-летний период незначительно и не зависит от уровня ССР. У пациентов с умеренным и высоким риском польза от снижения риска ОИМ на фоне терапии нивелируется повышением риска больших кровотечений. Вне зависимости от степени риска, нет смысла от длительного назначения пациенту препарата, польза от которого мало ощутима. Таким образом, АСК, вероятно, следует назначать только тем пациентам, у которых предотвращение ОИМ значительно важнее, чем опасность геморрагических осложнений.

Литература

- Mancia G., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013. 31 (7):1281–357.
- Costanzo S., et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in healthy unrelated male-female pairs of European regions: the dietary habit profile in European communities with different risk of myocardial infarction — the impact of migration as a model of gene-environment interaction project. *J Hypertens*, 2008. 26 (12):2303–11.
- Wolf-Maier K., et al., Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*, 2003. 289 (18):2363–9.
- Redon J., et al., Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*, 2011. 32 (11):1424–31.
- European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines, C., 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003. 21 (6):1011–53.
- Mancia G., et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*, 2007. 16 (3):135–232.
- Britton K.A., Gaziano J.M., Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. *Eur J Heart Fail*, 2009. 11 (12):1129–34.
- Kalaitzidis R.G., Bakris G.L. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Kidney Int*, 2010. 77 (3):194–200.
- Lawes C.M., et al. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension*, 2003. 42 (1):69–75.
- Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am J Hypertens*, 2007. 20 (3):338–41.
- Vishram J.K., et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Project. *Hypertension*, 2012. 60 (5):1117–23.
- Conroy R.M., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003. 24 (11):987–1003.
- Anti-thrombotic Trialists, C., 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 (9678):1849–60.
- Hansson L., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*, 1998. 351 (9118):1755–62.
- Zanchetti A., et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002. 20 (11):2301–7.
- Jardine M.J., et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56 (12):956–65.
- Rothwell P.M., et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*, 2012. 379 (9826):1602–12.
- Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (fourth edition). *System hypertension 2010*; 3:5–26. (Диагностика и лечение артериальной гипертензии 2010; 3:5–26). Российский рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; 3:5–26).
- Vandvik P.O., 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 (2 Suppl): p. e637S-68S.