

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

П.С. Лагута

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава РФ, Москва

Антитромботической терапии принадлежит ведущая роль в лечении и профилактике многих сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на четверть, нефатального инфаркта миокарда – на треть, нефатального инсульта – на четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. Аспирин (ацетилсалициловая кислота – АСК) остается наиболее доступным и широко используемым антитромботическим препаратом, чья клиническая эффективность и безопасность подтверждены результатами многочисленных контролируемых исследований и мета-анализов. Доказано, что назначение низких доз препарата (75–150 мг/сут) так же эффективно, как средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1500 мг/сут). Анализ результатов многоцентровых исследований позволяет рекомендовать дозу АСК 75–100 мг/сут для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений. При острых клинических состояниях показано использование нагрузочной дозы АСК – 160 мг. В настоящее время АСК применяется не только в виде монотерапии, но и в комбинации с другими антитромботическими средствами. Прием АСК, как и любого другого антитромботического препарата, сопровождается определенным риском кровотечений. Однако основной проблемой является АСК-индуцированная гастропатия, ухудшающая переносимость АСК и снижающая приверженность больных лечению. В этих условиях важной задачей обеспечения долговременности терапии АСК является применение его более безопасных форм.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромботическая терапия, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота

Активация тромбоцитов и последующее тромбообразование играют ключевую роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому неудивительно, что успехи, достигнутые в их лечении и профилактике за последние десятилетия, во многом связаны с применением антитромботических лекарственных средств различных групп. В настоящее время общепризнано, что в отсутствие противопоказаний назначение антиагрегантов является обязательным звеном терапии пациентов с различными клиническими проявлениями атеротромбоза. Аспирин (ацетилсалициловая кислота – АСК), эффективность и безопасность которого подтверждены результатами многочисленных контролируемых исследований и данными мета-анализов, на сегодняшний день рассматривается в качестве стандарта антитромботической терапии.

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного мета-анализа по оценке эффективности антитромбоцитарных средств (АТС), охватившего 287 исследований более чем 200 тыс. пациентов высокого риска развития сосуди-

стых осложнений [1]. Было показано, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на четверть, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на треть, нефатального инсульта – на четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. Более подробные данные о влиянии терапии АТС у различных групп пациентов высокого риска представлены в *табл. 1*. Хотелось бы подчеркнуть, что более чем две трети этой информации было получено из исследований с применением АСК и что эффективность антитромбоцитарной терапии для каждой из категорий пациентов высокого риска подтверждена в индивидуальных плацебо-контролируемых исследованиях с получением статистической разницы для каждой из групп.

Доказанная необходимость проведения длительной антитромботической терапии у пациентов высокого риска вызывает вопросы относительно ее безопасности, что особенно касается назначения АСК, которая остается наиболее популярным АТС. Актуальность этой проблемы подкрепляется и тем печальным фактом, что прекращение приема

антитромбоцитарных препаратов, в частности АСК, у пациентов высокого риска приводит к увеличению числа сосудистых осложнений. Так, среди 1358 больных, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), комбинированный показатель “смерть + ИМ” за 30 дней наблюдения составил 12,4 % у пациентов, принимавших АСК, и 21,9 % у больных, прекративших его прием в догоспитальный период [2]. В данном исследовании отмена АСК была независимым предиктором смерти и риска геморрагических осложнений. Согласно результатам другого наблюдения, среди лиц, перенесших инсульт и прекративших профилактический прием АСК, риск повторного инсульта в течение месяца был в три раза выше [3]. Подобные сообщения, к сожалению, не единичны.

Развитие сосудистых осложнений наступает в среднем через 10 дней после прекращения приема АСК, что совпадает с продолжительностью его действия, и, возможно, ведущую роль при этом играет резкое восстановление активности тромбоцитов [4]. Больным, которым требуется проведение плано-

Таблица 1. Эффективность антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений и ее влияние на сосудистые события – ИМ, инсульт, сосудистую смерть (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002)

Параметры	Категории больных				
	инфаркт миокарда в анамнезе	острый инфаркт миокарда	инсульт или ПНМК в анамнезе	острый инсульт	другие группы высокого риска *
Снижение относительного риска развития сосудистых событий, %	25 ± 4	30 ± 4	22 ± 4	11 ± 3	26 ± 3
Снижение абсолютного риска развития сосудистых событий на 1000 больных	36 ± 5	38 ± 5	36 ± 6	9 ± 3	22 ± 3
P	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0009	< 0,0001
Средняя продолжительность лечения, месяцы	27	1	29	0,7	22
Число исследований	12	15	21	7	140
Число больных	20006	19302	23020	40821	40902

Примечание. ПНМК – переходящие нарушения мозгового кровообращения.

* Пациенты со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, мерцательной аритмией.

вых хирургических вмешательств, возможно назначение других антитромботических средств (в частности, низкомолекулярных гепаринов) в пред- и послеоперационном периодах с возобновлением приема АСК в сроки, когда опасность геморрагических осложнений будет минимальной. Однако в повседневной клинической практике, когда наиболее часто наблюдаемой причиной прекращения приема АСК

является развитие побочных эффектов или боязнь их появления, улучшение переносимости препарата играет ключевую роль. Какие же подходы используются в настоящее время для обеспечения длительного приема АСК и минимизации ее побочных эффектов?

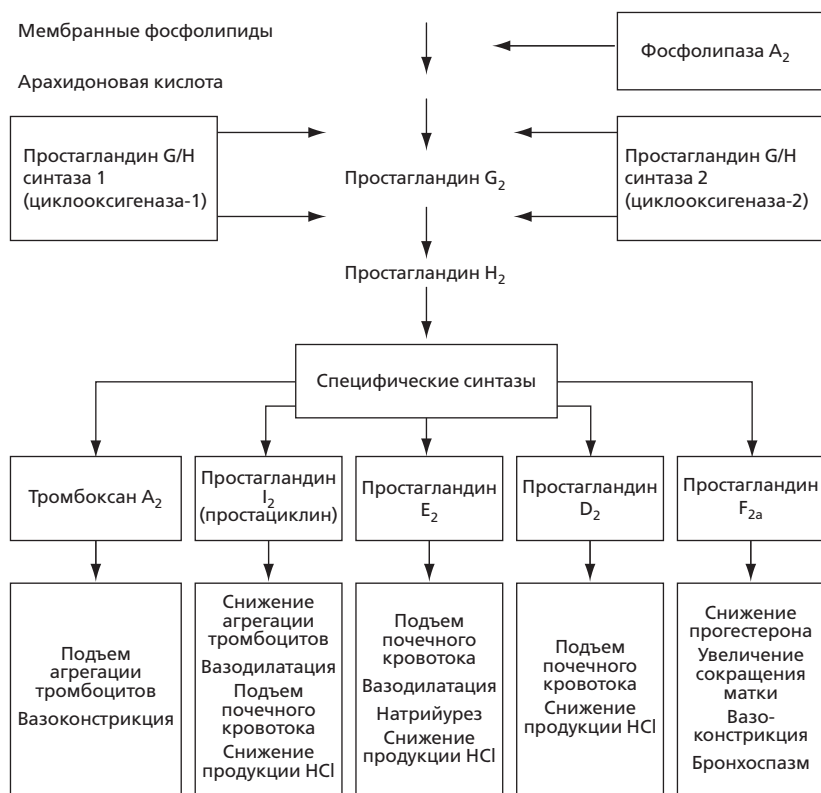
Механизм действия АСК

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ была установле-

на для широкого диапазона доз – от 30–50 до 1500 мг/сут [5]. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Как известно, антитромботический эффект АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) типа 1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А₂ – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации (см. рисунок). Показано, что однократный прием АСК в дозе 160 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбоксана А₂ в тромбоцитах. Такой же эффект достигается через несколько дней при регулярном приеме доз 30–50 мг/сут (кумулятивное действие) [6]. ЦОГ присутствует в организме человека в двух изоформах: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеющих различные (хотя и частично перекрывающиеся) функции, распределение в тканях, а также обладающих разной чувствительностью к действию АСК.

ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве клеток, включая тромбоциты [7], и обеспечивает образование простагландинов, необходимых для поддержания нормального гомеостаза. Простагландины регулируют почечный кровоток, активацию тромбоцитов, протективные свойства слизистой оболочки желудка и пр. [8]. ЦОГ-2 содержится в организме в незначитель-

Рис. Биосинтез и основные биологические эффекты простагландинов



ном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов [9]. ЦОГ-2 в 50–100 раз менее чувствительна к действию АСК [10], чем ЦОГ-1, что объясняет тот факт, почему противовоспалительные дозы АСК значительно превышают антитромботические.

Поскольку АСК ацетирует ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана А₂ она (по крайней мере в высоких дозах) может тормозить образование простаглицина – природного антиагреганта и вазодилатора. Например, снижением синтеза простаглицина в условиях неадекватного подавления образования тромбоксана А₂ объясняют негативное влияние на риск ССЗ таких ингибиторов ЦОГ-2, как нестероидные противовоспалительные средства [11]. Однако данные клинических исследований [1] не подтвердили значимого ослабления антитромботического эффекта при применении более высоких доз АСК (табл. 3). Следует отметить, что в отличие от тромбоксана А₂, в синтезе которого основная роль принадлежит ЦОГ-1, в образовании простаглицина принимают участие оба изофермента [12, 13]. В связи с этим в малых дозах (30–100 мг) АСК, блокируя только ЦОГ-1, вызывает преимущественное снижение образования тромбоксана А₂, в то время как уровень простаглицина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности ЦОГ-2 [12].

Тромбоциты представляют собой безъядерные клетки, не способные синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводят к тому, что блокада образования тромбоксана А₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней), в то время как действие АСК на синтез простаглицина менее продолжительное и зависит от частоты приема препарата [14]. Важно также отметить, что наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов осуществляется в системе портального кровообращения, поэтому антитромботический эффект

Таблица 2. Сосудистые заболевания, при которых установлена эффективность АСК; ее минимальные эффективные дозы (The Eighth ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008)

Состояния	Минимальная эффективная доза, мг/сут
Транзиторная ишемическая атака или ишемический инсульт *	50
Пациенты высокого риска	75
Артериальная гипертензия	75
Выраженный стеноз сонных артерий *	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия *	75
Полицитемия	100
Острый ИМ	160
Острый ишемический инсульт *	160

* Назначение более высоких доз не обеспечивало большего снижения риска.

препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке [15]. Именно с этим связана биохимическая селективность малых доз АСК, которая объясняет, почему при их применении ингибирующему действию больше подвергаются тромбоциты, а не сосудистая стенка, где происходит образование простаглицина. В дальнейшем эта идея привела к созданию таблеток с медленным высвобождением и трансдермальных форм, обладающих более низкой биодоступностью, с целью уменьшения системных побочных эффектов препарата при сохранении достаточного антитромботического действия [12, 16].

Обсуждается возможность наличия иных антитромботических свойств АСК, не связанных с ингибированием образования тромбоксана А₂, таких как усиление фибринолиза, уменьшение образования тромбина, улучшение функции эндотелия и ряд других [5]. Однако эти эффекты, как правило, отмечаются при применении высоких доз АСК, и их клиническое значение не установлено.

Оптимальная доза АСК

Выбор дозы АСК должен основываться прежде всего на доказан-

ной эффективности препарата в той или иной клинической ситуации. Минимальной при большинстве ССЗ считается доза АСК 75 мг/сут (табл. 2). Установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения [5].

Антитромботические эффекты разных доз АСК по сравнению с контролем изучались при различных проявлениях атеротромбоза. Например, по результатам четырех исследований, применение АСК в дозах 75, 325, 650, 1300 мг/сут у больных нестабильной стенокардией приводило к сопоставимому (приблизительно на 50 %) снижению частоты случаев острого ИМ и смерти [17–20]. Наиболее отчетливое подтверждение эффективности применения АСК в отношении профилактики ИМ и сосудистой смерти у больных стабильной стенокардией было получено в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором используемая доза препарата составляла 75 мг/сут [21]. Риск развития ИМ и внезапной смерти на фоне терапии АСК снизился на 34 %. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) убедительно продемонстрировало благоприятное влияние АСК на течение и исходы остро-

Таблица 3. Результаты непрямого сравнения эффективности различных доз АСК в профилактике сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002)

Доза АСК, мг/сут	Число исследований	Число больных	Снижение риска развития сосудистых событий, %
500–1500	34	22451	19 ± 3
160–325	19	26513	26 ± 3
75–150	12	6776	32 ± 6
< 75	3	3655	13 ± 8
Всего	65	59395	23 ± 2

го ИМ [22]. Применение АСК в дозе 160 мг/сут у больных, поступивших в клинику с подозрением на острый ИМ (в течение 24 часов от начала симптомов заболевания), приводило к уменьшению частоты развития нефатального повторного ИМ на 49 %, инсульта – на 46, сосудистой смертности – на 23 %.

Конечно, недостаток приведенных данных заключается в том, что они не были получены в прямых сравнительных исследованиях. Тем не менее существуют и прямые доказательства одинаковой эффективности малых и более высоких доз АСК. Так, в исследовании Dutch TIA был сопоставлен эффект АСК в дозах 30 и 283 мг/сут у 3131 больного, перенесшего транзиторную ишемическую атаку или малый ишемический инсульт [23]. Статистически значимых различий частоты сосудистой смерти, инсульта или ИМ между группами выявлено не было. В исследовании ACE изучали эффективность четырех режимов дозирования АСК (81, 325, 650, 1300 мг) у 2800 больных, перенесших эндартерэктомия [24]. После трех месяцев терапии частота инсульта, ИМ или смерти была достоверно ниже у пациентов, получавших АСК в дозах 81–325 мг/сут, чем у больных, принимавших препарат в дозах 650–1300 мг/сут (6,2 и 8,4 % соответственно; $p = 0,03$). При этом эффект АСК в дозах 81 и 325 мг/сут не различался.

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного проспективного исследования по изучению влияния АСК на частоту развития сосудистых событий более чем у 5000 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование [25]. У пациентов, получавших АСК в дозе 75–650 мг/сут, в течение первых 48 часов после проведения реваскуляризации наблюдалось достоверное снижение риска послеоперационной смерти, а также риска развития ИМ, инсульта, почечной недостаточности, инфаркта кишечника по сравнению с теми, кому АСК не назначалась. При этом не было отмечено какого-либо дозозависимого эффекта препарата на частоту фатальных и нефатальных осложнений.

Наконец, объединенный анализ результатов 65 исследований, включивших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал (табл. 3), что применение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии не менее эффективно, чем средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1500 мг/сут) [1].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений (≥ 3 % в год) признана доза АСК 75–100 мг/сут [26]. При неотложных клинических состояниях, таких как ОКС или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование тромбоксан А₂-зависимой активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК 160 мг. Подчеркивается, что в каждой клинической ситуации во избежание возможных побочных эффектов АСК врачам желательно использовать наименьшую дозу препарата, доказавшую свою эффективность.

Соотношение пользы и риска при первичной профилактике ССЗ

АСК – единственный из антитромботических препаратов, который в настоящее время используется в целях первичной профилактики ССЗ. В 2002 г. были опубликованы результаты мета-анализа пяти крупных контролируемых исследований, в которых изучалось применение АСК с целью первичной профилактики более чем у 60 тыс. пациентов [27]. Было показано, что назначение АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ на 32 %, а общее число сосудистых событий – на 15 %. Не было обнаружено статистически значимого влияния АСК на общую смертность и общее число инсультов, однако их число было незначительным в каждом из исследований, объединенных в мета-анализ. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов, получавших АСК, была выше в 1,4 и 1,7 раза соответственно.

Однако, несмотря на схожие в процентном отношении показатели снижения риска развития сосудистых событий и ИМ, а также результатов исследований по вторичной профилактике, преимущества терапии АСК при первичной профилактике, выраженные в абсолютных цифрах, выглядят не столь впечатляюще. Подсчитано, что назначение АСК дает возможность избежать от 6 до 20 случаев ИМ у 1000 пациентов с 5 %-ным риском развития сосудистых событий в течение пяти лет, но в то же время может вызвать от 0 до 2 геморрагических инсультов и от 2 до 4 ЖКК. У лиц с 1 %-ным риском сосудистых осложнений в течение пяти лет назначение АСК позволяет избежать всего от одного до 4 ИМ при таком же риске возникновения геморрагических инсультов и ЖКК [27].

Эффект терапии АСК тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых осложнений. Это обстоятельство нужно учитывать при назначении препарата пациентам с относительно низким риском сосудистых событий, а именно в целях первичной профилактики. Коррекция основных факторов риска ССЗ: отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр артериального давления, в ряде случаев оказывается достаточной, и польза от дополнительного приема АСК будет не столь велика. В настоящее время прием АСК рекомендован пациентам с риском развития коронарных событий $\geq 1,5$ % в год или выше 10,0 % в течение 10 лет [26, 28]. Эффективной при проведении первичной профилактики считается доза АСК 75–100 мг/сут.

У больных артериальной гипертензией (АГ) прием АСК в дозе 75–100 мг/сут показан всем пациентам с анамнезом сердечно-сосудистых осложнений [29]. В качестве первичной профилактики АСК рекомендуется назначать больным АГ старше 50 лет с умеренно повышенным уровнем креатинина, а также с общим риском сердечно-сосудистых событий не менее 15–20 % в течение 10 лет. Считается, что именно у таких пациентов польза от предотвращения сосудистых событий, прежде всего ИМ, превышает риск развития ЖКК.

Кроме того, с целью снижения риска развития геморрагического инсульта АТС должны назначаться только при достижении адекватного контроля уровня артериального давления.

При наличии сахарного диабета АСК рекомендована всем пациентам, имеющим сосудистые осложнения (ишемическую болезнь сердца, ишемическую болезнь мозга, атеросклероз артерий нижних конечностей), а также лицам старше 40 лет при наличии сопутствующих факторов риска (курение, отягощенный семейный анамнез, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия) с целью первичной профилактики [30].

Комбинация АСК с другими антитромботическими препаратами

В настоящее время все более широко используются комбинации антитромботических препаратов, которые доказали свое преимущество перед монотерапией АСК. В связи с этим неизбежно возникают вопросы относительно выбора оптимальных доз АСК при подобных сочетаниях.

Целесообразность совместного применения клопидогрела с АСК у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ была оценена в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina in Prevent Recurent Events), результаты которого также позволили установить оптимальную дозу АСК при данной комбинации [31]. Все пациенты получали АСК в дозе 75–325 мг/сут и клопидогрел или плацебо в соответствии с рандомизацией. Прием более высоких доз АСК не приводил к повышению эффективности лечения. Комбинированная терапия сопровождалась достоверным увеличением числа серьезных геморрагических осложнений: 3,7 против 2,7 %, однако статистической разницы по угрожающим жизни кровотечениям отмечено не было. Была выявлена зависимость между увеличением числа кровотечений и дозой АСК при его комбинации с клопидогрелом. Риск больших кровотечений был почти в два раза выше при приеме АСК в дозе более 200 мг/сут, чем на фоне дозы менее 100 мг/сут. В настоящее время комби-

нация клопидогрела с АСК рекомендована всем больным ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ как в случае проведения чрескожного вмешательства на коронарных артериях, так и без необходимости реваскуляризации миокарда. При этом доза АСК при его комбинации с клопидогрелом не должна превышать 100 мг/сут.

Анализ результатов сочетанного применения дипиридамола и АСК показал, что данная комбинация имеет преимущество перед монотерапией АСК в отношении снижения риска развития инсульта, хотя существенных различий по влиянию на другие сосудистые события отмечено не было [1]. Данные о положительном влиянии сочетания дипиридамола с АСК на риск инсульта были получены главным образом в исследовании ESPS-2 (Second European Stroke Prevention Study), в котором дипиридамола впервые использовался в форме с медленным высвобождением, отличающейся более высокой биодоступностью [32]. Назначение дипиридамола с АСК приводило к достоверному снижению по-



ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!

Тромбо АСС всем ♦ у кого болит сердце
♦ у кого атеросклероз
♦ кто перенес инфаркт или инсульт
♦ кому за сорок

Тромбо АСС имеет специально разработанную кардиологическую дозировку

Таблетка Тромбо АСС покрыта кишечнорастворимой оболочкой и не повреждает слизистую желудка

Тромбо АСС доступен каждому



LANNACHER

сравнению с монотерапией АСК риска фатального и нефатального инсульта на 23 %. Не было отмечено преимуществ данной комбинации перед АСК в отношении ИМ. С учетом результатов исследования ESPS-2 назначение дипиридамола в дозе 400 мг/сут и низких доз АСК признано приемлемым у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, однако польза данной комбинации у больных ИБС пока не установлена [26].

Сочетание АСК с непрямими антикоагулянтами в ряде случаев представляется оправданным у пациентов высокого риска сосудистых осложнений, у которых, например, имеются признаки внутрисердечного тромбоза, эпизоды тромбоемболических осложнений в анамнезе, мерцательная аритмия, тромбоз глубоких вен голени и в других ситуациях, когда можно предполагать, что назначения только одной АСК как средства вторичной профилактики будет недостаточно. Однако следует помнить, что риск геморрагических осложнений при такой комбинации выше, чем при монотерапии АСК, даже при значениях МНО (международного нормализованного отношения) = 1,5, что ниже терапевтического уровня [33]. Преимущества варфарина и комбинации варфарина с АСК перед монотерапией АСК были выявлены только в тех исследованиях, в которых была достигнута адекватная степень антикоагуляции (МНО = 2–3) [34–36]. Так, в исследовании WARIS-2 (Warfarin Re-Infaction Study) [35] сравнивалась монотерапия АСК (160 мг/сут), варфарином и комбинация варфарин + АСК (75 мг/сут) у 3630 больных, перенесших ОКС. Риск развития сосудистых событий за 4 года наблюдения в группе варфарина снизился на 19 % ($p = 0,03$), при комбинированной терапии – на 29 % ($p = 0,0005$) по сравнению с АСК. Средний уровень МНО за период наблюдения в группе варфарина составил 2,8, варфарин + АСК – 2,2. Серьезные геморрагические осложнения в группах АСК, варфарина, варфарина + АСК наблюдались соответственно у 0,15, 0,58, 0,52 % пациентов в год, что было меньше, чем в исследовании

CURE при сочетании клопидогрела с АСК [31]. Хотелось бы подчеркнуть, что при комбинации варфарина с АСК следует избегать назначения варфарина в фиксированных дозах, а также помнить о необходимости тщательного лабораторного контроля значений МНО. При этом доза АСК может быть уменьшена до 75 мг/сут. Такая комбинация не сопряжена со значительным риском геморрагических осложнений.

Побочные эффекты АСК

АСК, как правило, хорошо переносится больными, но иногда (5–8 %) ее применение сопровождается развитием побочных эффектов, частота и тяжесть которых связаны в первую очередь с дозой препарата. Так, согласно результатам мета-анализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК – менее 1,00 %, средние (100–200 мг/сут) – 1,56 %, а высокие (283–1300 мг/сут) – более 5,00 % [37].

Наибольшую опасность представляют церебральные нарушения (геморрагический инсульт или внутрисердечные кровоизлияния) и ЖКК, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам мета-анализа, проведенного Международным комитетом по испытанию АТС в 2002 г., применение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза [1]. При этом геморрагических инсультов было больше на 22 %, однако их абсолютное число в каждом исследовании не превышало 1 на 1000 пациентов в год. Важно отметить, что прием АТС приводил к уменьшению риска ишемического инсульта на 30 %, а общее число инсультов снизилось на 22 %. АГ иногда рассматривается как противопоказание к приему АСК, т. к. считается, что в этом случае ее назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. В то же время, как показали результаты исследования НОТ (Hypertension Optimal Treatment), применение малых доз АСК у больных АГ в условиях подобранной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска

развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта [38].

Существуют следующие механизмы развития ЖКК, связанных с приемом АСК [5]. Первый обусловлен основным антитромботическим эффектом АСК, а именно, ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов. Второй является дозозависимым и связан с влиянием АСК на синтез простагландинов слизистой оболочкой желудка. Таким образом, было бы ошибкой считать, что применение даже низких доз (30–50 мг/сут) АСК может полностью избавить от риска серьезных ЖКК. При этом установлено, что ультракороткий эффект АСК усиливается при увеличении дозы препарата. Так, при сравнении трех режимов назначения АСК в дозах 75, 150 и 300 мг/сут относительный риск развития ЖКК составил соответственно 2,3; 3,2; 3,9 [39]. То есть применение препарата в минимальной дозе сопровождалось снижением риска развития данного осложнения на 30 и 40 % по сравнению с дозами АСК 150 и 300 мг/сут.

Согласно результатам крупных популяционных исследований, риск ЖКК при применении низких доз АСК сравним с таковым, ассоциированным с приемом других АТС и антикоагулянтов [40].

Основные факторы риска развития ЖКК при длительном приеме АСК:

- предшествующий анамнез ЖКК;
- совместное применение нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов, кортикостероидов;
- возраст старше 60 и особенно 75 лет [41].

В некоторых исследованиях в качестве фактора риска рассматривается также наличие *Helicobacter pylori* [42]. Риск повторных ЖКК на фоне терапии АСК составляет 15 % в течение года [43]. Применение ингибиторов протонной помпы, мизопростола (синтетического аналога простагландина E₂) и лечение хеликобактерной инфекции существенно снижают частоту ЖКК у пациентов с высоким риском их развития [41–43].

Интересно отметить, что замена АСК на клопидогрел (согласно существующим рекомендациям) у пациен-

тов с анамнезом ЖКК оказалась менее эффективной и привела к большему числу повторных кровотечений, чем продолжение терапии АСК в комбинации с ингибитором протонной помпы [44]. Возможно, эти результаты будут учтены в последующих рекомендациях, касающихся целесообразности назначения клопидогрела лицам с высоким риском ЖКК. Вместе с тем рутинное использование противоязвенных препаратов в качестве сопутствующей терапии при назначении АСК не может быть признано приемлемым у большинства пациентов [26].

Наиболее частой причиной прекращения приема АСК является АСК-индуцированная гастропатия, возникающая вследствие раздражающего влияния препарата на слизистую оболочку желудка при непосредственном контакте, что может проявляться различными ощущениями дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т. п. Частично эти эффекты можно уменьшить при снижении дозы препарата. Другим способом улучшения субъективной переносимости АСК является применение ее более безопасных форм. К ним можно отнести таблетки АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержа-

мое которых высвобождается в тонкой кишке, не повреждая слизистую оболочку желудка. Среди них можно отметить препарат Тромбо АСС, выпускаемый в таблетках по 50 и 100 мг (Lannacher, Австрия), который давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себя при длительной терапии ССЗ.

Заключение

История применения АСК насчитывает более ста десяти лет, но и на сегодняшний день она остается одним из наиболее востребованных антитромботических препаратов. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смерти у различных групп пациентов высокого риска подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и мета-анализов. Появление новых классов антитромботических препаратов не заменяет, а скорее дополняет лечение АСК. Получены доказательства большей эффективности комбинаций антитромботических препаратов по сравнению с монотерапией АСК у некоторых групп высокого риска. Вместе с тем необходимость проведения длительной антитромбо-

тической терапии диктует требования к ее безопасности, что особенно касается назначения АСК. Существует несколько подходов, позволяющих существенно уменьшить частоту развития побочных эффектов и обеспечить длительный прием АСК. Прежде всего это использование минимальной дозы препарата (в т. ч. и при его назначении в комбинациях), что доказало свою эффективность при той или иной клинической ситуации. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75–100 мг/сут. При назначении АСК у каждого конкретного пациента необходимо соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. Ингибиторы протонной помпы и мизопропрост доказали свою эффективность в снижении частоты ЖКК у пациентов с высоким риском их развития. В то же время нельзя рекомендовать назначение этих препаратов всем больным, принимающим АСК. В этих условиях важной задачей обеспечения длительности терапии АСК является применение ее более безопасных форм, таких как, например, Тромбо АСС.

ЛИТЕРАТУРА

- McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324:71–86.
- Collet JP, Montalescot G, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:2361–67.
- 30th International Stroke Conference 2005:abstr. P87.
- Ferrari E, Benhamou M, et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):456–59.
- Patrono C, et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. *The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy* 2004. *Chest* 2004;126:234s–264s.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287–94.
- Morita I, Schindler M, et al. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J Biol Chem* 1995; 270:10902–08.
- Smith WL. Prostanoid biosynthesis and the mechanism of action. *Am J Physiol* 1992;263:F118–F191.
- Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2-10 years later. *JPET* 2002;300:367–75.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120.
- Kearney P, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 2006; 332:1302–08.
- Clarke RJ, Mayo G, et al. Suppression of thromboxane A₂ but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991;325:1137–41.
- McAdam BF, Catella-Lawson F, et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272–77.
- Reilly IAG, FitzGerald GA. Aspirin in cardiovascular disease. 1988;35:154–76.
- Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311:1206–11.
- McAdam BF, Keimowitz RM, et al. Transdermal modification of platelet function: an aspirin patch system results in marked suppression of platelet cyclooxygenase. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:559–64.
- Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *The RISK Group. Lancet* 1990;336:827–30.
- Lewis H, Davis J, Archibald D, et al. Protective

- effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309:396–403.
19. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105–11.
 20. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985;313:1369–75.
 21. Juul-Moller S, Edvardsson N, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340:1421–25.
 22. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative group. *Lancet* 1988;349:60.
 23. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261–66.
 24. Taylor DW, Barnett HJM, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179–83.
 25. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309–17.
 26. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166–81.
 27. Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *ANN Intern Med* 2002;136:161–72.
 28. Pearson TA, Blair SN, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002;106:388–91.
 29. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.
 30. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl. 1):S4–36.
 31. Peters RJG, Mehta SR, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Observations from the Clopidogrel in Unstable Angina in Prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682–87.
 32. Diener H, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
 33. Levine M, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004. *Chest* 2004;126:287s–310s.
 34. Van Es RF, Jonker JJC, Verheugt FWA, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109–14.
 35. WARIS II (Effects of warfarin, aspirin, and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction). The XXIII Congress of the European Society of Cardiology.
 36. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):475–84.
 37. ACC 2005 Annual Scientific Session: Abstract 870–77.
 38. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988;351:1766–62.
 39. Well J, Colin-Jones D, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995;310:827–30.
 40. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other non-steroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33–39.
 41. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroent* 1998;93:2037–46.
 42. Chan FK, Chung SC, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967–73.
 43. Lai KC, Lam SK, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033–38.
 44. Chan FK, Ching J, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding *N Engl J Med* 2005;352:238–44.

Информация об авторе:

Лагута Павел Сергеевич — научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава РФ (тел. 8-495-414-62-99, e-mail: pavellaguta@yandex.ru)