

АСПИРИН В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА И КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Бубнова М.Г.

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Росмедтехнологии, Москва

Резюме

В представленном обзоре освещены основные вопросы, касающиеся применения аспирина в профилактике различных проявлений атеротромбоза и коронарной болезни сердца (КБС). Представлены данные, раскрывающие основной механизм действия аспирина, а также описаны другие положительные его эффекты, не связанные с антиагрегационной активностью препарата. Обозначены группы пациентов в первичной и вторичной профилактике, которым следует назначать аспирин в виде его доказанных в крупных исследованиях профилактических эффектах. В статье рассматриваются вопросы баланса клинической пользы аспирина к риску его приема.

Ключевые слова: атеротромбоз, коронарная болезнь сердца, аспирин, профилактика.

Атеротромбоз как термин, указывающий на связь между атеросклерозом и тромбообразованием, появился в конце XX века [1]. Именно тогда стало очевидно, что формирование, рост и разрыв атеросклеротической бляшки очень тесно связаны с активацией тромбоцитов, каскадом коагуляции и системой фибринолиза.

Атеротромбоз морфологически — это атероматозная бляшка с поврежденной (разрыв, трещины или эрозии) поверхностью, “прикрытой” тромботическими массами (тромбом). Именно такая бляшка — причина всех острых сосудистых катастроф.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы есть результат одновременной активации тромбоцитов и каскада коагуляции. По современным представлениям активация тромбоцитов начинается с адгезии (их приклеивания) к поврежденному участку сосуда, лишенного эпителия, затем наступает фаза агрегации (их склеивания) с формированием первичных тромбоцитарных “пробок”. Такие тромбы непрочны и легко размываются током крови, являясь причиной микрососудистой обструкции.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромбов и реализуются в виде разнообразных форм коронарной болезни сердца (КБС), ишемической болезни мозга, перемежающейся хромотой и абдоминальной жабы, которые признаются наиболее частыми причинами смерти большинства жителей планеты.

Предполагается, что к 2030 году смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вырастет до 24,2 миллионов человек. В связи с этим остро стоит вопрос об эффективности профилактической стратегии, в том числе и в России, которая относится к странам высокого риска.

Коварство атеротромбоза заключается в его постоянном прогрессировании и системном поражении сосудов. Больной, перенесший атеротромботический эпизод, имеет повышенный риск повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Например,

после первого перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) вероятность развития второго (включая смерть) увеличивается в 5-7 раз, а мозгового инсульта (МИ) — в 3-4 раза. При ишемическом инсульте риск повторного МИ увеличивается в 9 раз, а вероятность развития ИМ — в 2-3 раза (включая внезапную смерть).

Применение препаратов, ингибирующих функции тромбоцитов, патогенетически оправданно при всех проявлениях атеротромбоза, и доказательно обоснована терапия в профилактике его осложнений.

Аспирин и основной механизм действия

Аспирин — первый антиагрегантный препарат, который и сегодня остается наиболее известным и широко применяемым в клинической практике. Аспирин — основа профилактики и лечения атеротромбоза, а также связанных с ним серьезных осложнений. Аспирин рассматривается как “золотой” стандарт для тестирования новых антиагрегантных препаратов.

Действующим веществом аспирина является ацетилсалициловая кислота (АСК). Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком-фармакологом Hofmann F. в 1897 году. Лишь в 1967 году Weiss и Aledort установили, что аспирин в дозе 100 мг/сут ингибирует агрегацию тромбоцитов [2]. Понимание механизма антитромбоцитарного действия аспирина стало возможным после высказанного английским фармакологом Vane JR. в 1971 году предположения о том, что аспирин угнетает синтез простагландинов (ПГ) [3]. В том же году Smith JH. и Willis AL. описали механизм действия аспирина, связанный с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ-1) тромбоцитов [4]. В дальнейшем биохимические аспекты действия аспирина были уточнены, и, по современным представлениям, ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента.

Следствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием аспирина — уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперикисей PG_2

и ПГН₂, которые служат предшественниками тромбосана А₂ (ТХА₂).

ТХА₂ – один из основных индукторов агрегации и мощный вазоконстриктор, высвобождающийся из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбосана А₂ под действием аспирина сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7-10 дней).

Антиагрегационный эффект аспирина – дозозависимый. Использование малых доз для действия аспирина оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза ТХА₂ в наименьшей степени угнетается синтез ППГ₂ – важнейшего антиагреганта и вазодилатора. Снижение синтеза ППГ₂ в эндотелии сосуда может наблюдаться при дозах аспирина > 300 мг/сут. Вот почему для профилактических целей применять аспирин > 300 мг/сут нецелесообразно из-за снижения его антиагрегационного эффекта. Кроме того, при использовании малых доз аспирина в меньшей степени ингибируется образование ППГЕ₂ – цитопротектора слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что может ослаблять его локальный ulcerогенный эффект.

Аспирин и дополнительные механизмы

В последние несколько лет активно обсуждаются другие механизмы действия аспирина, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Такие гемостатические эффекты аспирина, как усиление фибринолиза и снижение свертывания крови не связаны с подавлением синтеза ТХА₂.

Аспирин, подавляя образование тромбина, может ингибировать формирование фибрина. Также аспирин, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии аспирина нити фибрина утолщаются, а точнее “разрыхляются”, что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение.

Важной особенностью действия аспирина является его способность стабилизировать “взрывоопасную” атероматозную бляшку (рис.1). Аспирин подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α (NK-kB) и интерлейкина-1β), а также нормализует уровень С-реактивного белка [5]. Это имеет большое значение, так как воспалительные процессы повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и тромбообразования.

Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия аспирина, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных ОН-радикалов [6]. Аспирин стимулирует продукцию ферритина, кото-

рый связывает свободные радикалы железа в крови и тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа. В терапевтических концентрациях аспирин повышает продукцию ферритина в 5 раз.

В эксперименте установлено ингибирующее влияние аспирина на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить процесс атерогенеза. Аспирин может регулировать (повышать) в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO)-синтазы, через которую реализуются его и эндотелий-протективное, и антиоксидантное действия. Аспирин стимулирует и/или подавляет активности разных митоген-активированных протеинкиназ.

Многие полезные эффекты аспирина не зависят от его антиагрегационного действия, отличают его от других антиагрегантов и делают уникальным препаратом. Можно полагать, что эти эффекты аспирина также значимы в его профилактическом влиянии.

Аспирин и фармакологические аспекты

АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, его T_{1/2} (период полувыведения) не более 15-20 минут. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30-40 минут, а подавление функции тромбоцитов наблюдается через час после приема. При этом антиагрегационное действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 часов после приема, что позволяет назначать ее один раз в сутки.

У широко используемых кишечнорастворимых (КР) форм аспирина всасывание замедлено, и пиковая концентрация в плазме наступает через 3-4 часа. В связи с такими особенностями фармакокинетики КР форму аспирина рационально использовать только для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Как правило, желаемый уровень агрегации тромбоцитов может быть обеспечен при применении 100 мг аспирина.

При острых ситуациях следует принять нагрузочную дозу быстрорастворимого аспирина или разжевать таблетку обычного аспирина. Если разжевать таблетку КР аспирина, то максимальное антиагрегационное действие наступает через 30 минут [7].

Аспирин и вторичная профилактика

Доказательная база применения аспирина в настоящее время одна из наиболее больших и мощных. Так, по данным мета-анализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включившего более 50 исследований на 100 000 больных, показано, что применение аспирина с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и несмертельные сосудистые осложнения – на 30%. [8].

В Шведском исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2035 больных стабильной стено-

Таблица 1

Снижение риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с инфарктом миокарда на фоне приема аспирина в разные сроки наблюдения (исследование ISIS-2)

Сердечно-сосудистые события	Снижение риска (% ±SE)	
	Через 1 мес.	После 5 лет
Нефатальный инсульт	46 ± 17	41 ± 11
Повторный ИМ	49 ± 9	31 ± 5
Сердечно-сосудистая смерть	23 ± 4	15 ± 5
Любое сердечно-сосудистое событие	28 ± 4	25 ± 5

кардией в течение 15 месяцев получали аспирин 75 мг или плацебо на фоне антиангинальной терапии соталолом. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе аспирина снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности – на 22-32% [9].

По данным другого мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration) при приеме аспирина абсолютное снижение риска серьезных ССО составило $33\pm 7\%$ на 1000 леченных в течение 26 мес. после перенесенного ИМ; $39\pm 5\%$ на 1000 больных острым ИМ, леченных в течение месяца; $27\pm 8\%$ на 1000 леченных в течение 34 мес. после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА); $10\pm 3\%$ на 1000 больных с острым инсультом, леченных 0,8 мес. и $23\pm 5\%$ на 1000 пациентов с высоким риском тромбоза, леченных 29 мес. [10].

Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных убедительно показало, что назначение аспирина (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость этих больных уже через месяц лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого сердечно-сосудистого события (ССС) на каждую 1000 наблюдений [11]. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц увеличения выживаемости и в последующие годы (табл. 1) [12].

У пациентов, перенесших операции на коронарных артериях, польза от применения аспирина также высокая. По данным мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration) назначение аспирина больным после коронарной ангиопластики сопровождалось 53% снижением риска ССО ($p<0,0001$) [10]. Авторы этого мета-анализа отдельно оценили результаты лечения больных с облитерирующими заболеваниями периферических сосудов ($n=9214$ из 42 рандомизированных исследований). Снижение риска серьезных ССО на фоне приема аспирина у них составило 23% ($p=0,004$).

Аспирин – идеальный антитромботический препарат для широкого круга пациентов. Аспирин снижает частоту ИМ и/или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных вмешательств (ЧКВ) и аорто-коронар-

ного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска (ФР) ССЗ [13].

У определенных групп пациентов и при некоторых клинических состояниях доказана эффективность комбинации аспирина с другими антиагрегантами [13]:

1. аспирин + клопидогрел – профилактика тромбоза стента у пациентов, подвергнутых ЧКВ, а также у больных нестабильной стенокардией и ИМ (острым коронарным синдромом, ОКС);
2. аспирин + варфарин – профилактика тромбоэмболии и сосудистой смерти у больных с механическими протезами клапанов сердца;
3. аспирин + дипиридомол у больных с ишемическим инсультом атеротромботической природы;
4. малые дозы аспирина + гепарин у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом.

Следует заметить, что клинические эффекты аспирина в снижении риска основных ССО (включая ИМ и инсульт) у мужчин и женщин во вторичной профилактике аналогичны в отличие от его применения в первичной профилактике.

Аспирин и первичная профилактика

После того, как была установлена положительная роль аспирина во вторичной профилактике ССЗ, были предприняты усилия по изучению его эффективности в первичной профилактике. Так, мета-анализ 4 крупных исследований по первичной профилактике показал, что лечение аспирином безопасно и эффективно у лиц с риском развития ССО 1,5% и более в год [14].

В первичной профилактике применение аспирина может быть оправдано у многих больных группы среднего риска (ежегодный риск ССО около 1-3% в год). Такой риск чаще определяется у лиц с несколькими ФР. В исследовании HOT, в котором 18790 мужчин и женщин получали интенсивную антигипертензивную терапию, лечение аспирином (75 мг/сут) привело к снижению частоты основных ССО (на 15%, $p=0,003$) и всех случаев ИМ (на 36%, $p=0,002$) [15]. В тоже время абсолютная польза аспирина для данной категории больных с целью первичной профилактики оказалась невысокой против вторичной профилактики (табл. 2).

В исследование WHS (Women's Health Study) было включено 39867 практически здоровых женщин в возрасте старше 45 лет, получавших аспирин в кишечно-

Таблица 2

Применение аспирина в различных клинических ситуациях: баланс польза/риск (рекомендации American College of Chest Physicians, 2008)

Клиническая ситуация	Число предотвращенных ССО (на 1000 чел/год)	Количество серьезных желудочно-кишечных кровотечений (на 1000 чел/год)	Баланс пользы/риска
Мужчины от низкого до высокого риска ССО	1-2	1-2	Польза = риск
Артериальная гипертензия	1-2	1-2	
Стабильная стенокардия	10	1-2	Польза >риск
Перенесенный ИМ	20	1-2	Польза >>риск
Нестабильная стенокардия	50	1-2	Польза >>>риск

растворимой оболочке в дозировке 100 мг (Аспирин Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия) плацебо (десятилетнее наблюдение) [16]. Использование аспирина привело к снижению риска развития всех видов инсульта на 17% (p=0,04), ишемического инсульта – на 24% (p=0,009), нефатального инсульта – на 19% (p=0,02) и ТИА – на 22% (p=0,02). Большую эффективность аспирин продемонстрировал у женщин старше 65 лет. Однако, у них достоверно (p=0,05) увеличился (на 16%) риск большого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). В WHS у женщин также не были получены доказательства эффективности применения аспирина в профилактике ИМ (фатального и нефатального) и смерти от ССЗ и любых причин.

Рекомендации по применению аспирина

Аспирин следует назначать один раз в день во всех клинических случаях, когда польза антитромбоцитарной профилактики перевешивает возможный риск, прежде всего риск ЖКК. Главный вопрос, который по-прежнему актуален – какие дозы аспирина следует назначать больным?

Поиски минимальной и эффективной дозы аспирина не только способ свести к минимуму дозозависимые нежелательные явления (НЯ) АСК, но и условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта. Следствием этого может быть повышение переносимости и приверженности больных аспирину.

Результаты вышеупомянутого мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration), оценивающие эффективность разных доз (в диапазоне 30-1500 мг/сут) аспирина во вторичной профилактике ССО, показали, что назначение аспирина в низких дозах (75-150 мг/сут) для длительной терапии сопровождается наиболее выраженным эффектом (рис.2) [10]. В тоже время при применении аспирина в дозе менее 75 мг/сут ее терапевтическая эффективность снижается и об этом надо помнить, когда вопрос идет о профилактики атеротромбоза у больных КБС.

Имеющиеся данные подтверждают профилактическую эффективность аспирина в дозе 75-100 мг/сут. для длительной терапии у пациентов высокого риска (ежегодный риск ССО ≥3%) (табл.3). В тех случаях, когда необходимо немедленно добиться антиромботического эффекта (например, при развитии ОКС или острого ишемического инсульта), аспирин назначается в ударной дозе 160-325 мг с целью быстрого и полного подавления ТХ A₂-зависимой агрегации тромбоцитов.

Основная дискуссия по использованию аспирина в клинической практике базируется на балансе пользы и риска. В большей степени это касается первичной профилактики, поскольку во вторичной профилактике достигнут консенсус о целесообразности назначения аспирина всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) и имеется только некоторое варьирование дозы аспирина в рекомендуемых границах. Эти пробле-

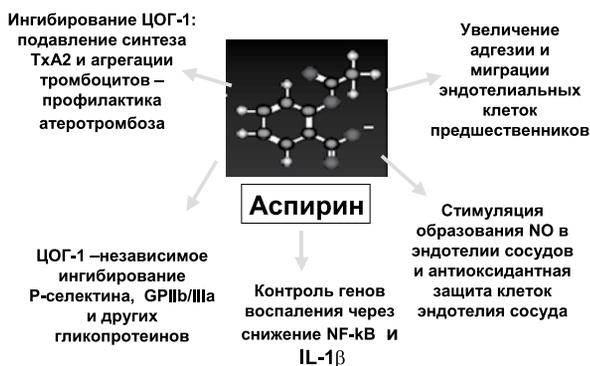


Рис. 1. Аспирин как препарат с множественными механизмами действия.

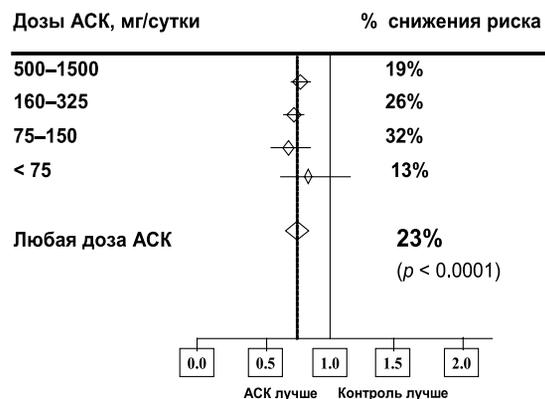


Рис. 2. Дозы АСК и риск сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска.

Таблица 3

Состояния, при которых установлена эффективность аспирина, и минимальные эффективные ежедневные дозы

Показание	Минимальная эффективная доза, мг/сут.
Мужчины группы риска	75
Артериальная гипертензия	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Острый ИМ	160
ТИА и ишемический инсульт	50
Выраженный каротидный атеросклероз	75
Острый ишемический инсульт	160
Фибрилляция предсердий	325

Примечание: ТИА – транзиторная ишемическая атака.

мы освещаются в различных международных и российских рекомендациях. Экспертами обозначены следующие согласованные позиции:

1. польза от приема аспирина превышает риск кровотечений у больных с разными формами КБС и у пациентов, отнесенных к высокой группе риска;
2. риск кровотечений может превышать пользу аспирина у лиц с низким риском;
3. при длительном лечении эффективная доза аспирина в среднем 75-100 мг/сут (в разных рекомендациях она варьирует в пределах от 75 до 162 мг) является подходящей для получения максимального эффекта и минимизации ее токсичности;
4. прием антиагрегантов и во вторичной, и в первичной профилактике возможен только после достижения целевых уровней артериального давления (ниже 140/90 мм рт.ст.).

Какие пациенты должны получать аспирин согласно международным рекомендациям:

1. Все больные с установленными ССЗ, лечаемые во вторичной профилактике.
2. В первичной профилактике имеются разногласия между рекомендациями возможно из-за отсутствия или малочисленности исследований в специальных группах (например, у пациентов с умеренным риском КБС)
3. Однако, можно рассуждать о назначении аспирина, если у пациента имеется:
 - сахарный диабет 2 типа;
 - 10-летний риск развития КБС $\geq 20\%$ по Фрамингемской шкале (по системе SCORE $> 10\%$);
 - 10-летний риск КБС 10-20% (SCORE $> 5\%$) при артериальной гипертензии (АГ) с повышением уровнем креатинина ($> 1,3$ мг/дл или > 115 мкмоль/л) в сыворотке крови или у пациентов с высоким изолированным ФР (общий холестерин (ХС) ≥ 8 ммоль/л или отношение общий ХС/ХС липопротеидов высокой плотности ≥ 8).

В конце 2009 года вышли обновленные рекоменда-

Таблица 4

Сердечно-сосудистый риск*, при котором польза от назначения аспирина в первичной профилактике превышает риск кровотечений (рекомендации USPSTF, 2009)

Мужчины		Женщины	
Возраст, лет	10-летний риск КБС, %	Возраст	10-летний риск инсульта, %
45-59	$\geq 4\%$	55-59	$\geq 3\%$
60-69	$\geq 9\%$	60-69	$\geq 8\%$
70-79	$\geq 12\%$	70-79	$\geq 11\%$

Примечание: * риск оценивается по Фрамингемской шкале; таблица применима к лицам, не принимающим нестероидные противовоспалительные средства, без болей в эпигастрии и язвенной болезни в анамнезе.

ции Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), касающиеся вопросов назначения аспирина в первичной профилактике [17].

USPSTF рекомендует назначать аспирин:

1. мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска развития ИМ, поскольку в этом возрасте польза от аспирина превышает риск осложнений (кровотечений);
2. женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта.

В рекомендациях USPSTF заключено, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения аспирина в первичной профилактике у лиц в возрасте 80 лет и старше. Чтобы решить вопрос потенциальной профилактической эффективности аспирина следует учитывать не только возраст пациента, но и исходный 10-летний сердечно-сосудистый риск. Для использования рекомендаций в условиях врачебной практики можно воспользоваться табл. 4 [17].

Применение аспирина в первичной профилактике рекомендовано мужчинам и женщинам в возрасте старше 50 лет, имеющим, по крайней мере, один основной ФР КБС (курение, АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия).

Аспирин и вопросы безопасности

Несмотря на антитромботическое действие аспирин очень редко приводит к развитию генерализованных кровотечений, за исключением пациентов с нарушениями в системе гемостаза. Наиболее частое НЯ при длительном приеме АСК – гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и т. д.). Эти жалобы могут появляться у 25% больных и в 5-10% случаев стать причиной отмены препарата [18]. Более опасным осложнением при приеме АСК является ЖКК, при приеме низких доз – это 2-3% [19].

По данным мета-анализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration), в течение 5 лет постоянного при-

менения аспирина можно ожидать 3 дополнительных случая серьезных ЖКК на 1000 больных [10].

При назначении аспирина необходимо учитывать абсолютный риск развития кровотечений у каждого конкретного пациента (табл.2). У лиц с очень низким риском развития тромботической окклюзии (менее 1% в год) небольшая величина абсолютной пользы от применения аспирина может быть сведена к нулю из-за повышенного риска геморрагических осложнений. И, наоборот, при высоком риске тромботических осложнений назначение аспирина существенно улучшает течение заболевания, т. е. выгоды от лечения препаратом значительно превышают угрозу развития кровотечения [20].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снижать риск развития гастропатии вследствие приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): использование минимально эффективной дозы, выявление ФР гастропатии, назначение ингибиторов протонной помпы и особых лекарственных форм [21].

К ФР развития гастропатии относят язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, возраст старше 60 лет, прием других препаратов (глюкокортикоидов, антикоагулянтов, НПВС). Так, у лиц с язвенной болезнью, получающих аспирин, частота развития серьезных ЖКК выше в 3 раза. Использование НПВС в комбинации с аспирином увеличивает вероятность появления ЖКК приблизительно в 4 раза по сравнению с монотерапией аспирином.

Назначение в течение 26 недель эзомепрозола (ингибитора протонной помпы – единственной группы, рекомендуемой для профилактики и терапии НПВС-гастропатии) в дозе 20 мг/сут. совместно с аспирином снижало риск развития язв желудка и 12-перстной кишки с 5,4% до 1,6% [22].

Сегодня разработка особых форм АСК, например, КР таблетки (Аспирин Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия) – один из возможных путей, направленных на улучшение переносимости препарата. Таблетки Аспирин Кардио, выпускаемого в дозе 100 мг, покрыты оболочкой, в состав которой входят компоненты (целлюлоза, силикон и др.), позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок. Это устраняет местный повреждающий эффект аспирина на слизистую оболочку желудка и улучшает переносимость лечения больными [23].

Сравнение безопасности разных форм АСК в одном из мета-анализов показало, что относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме обычной таблетки АСК был 2,6 [95% ДИ (доверительный интервал) – 2,3-2,9], КР формы аспирина – 2,4 [95% ДИ – 1,9-2,9] и АСК с антацидами – 5,3 [95% ДИ – 3,0-9,2] [24].

Безопасность и переносимость КР формы аспирина (Аспирин Кардио) изучалась в многоцентровом, про-

спективном исследовании с участием 577 врачей из Германии [25,26]. В исследование были включены 1156 пациентов, получавших КР аспирин, и 1570 пациентов, принимавших обычную таблетку АСК и переведенные в дальнейшем на прием КР аспирина. Наблюдались пациенты в течение 2-х лет. В исследовании фиксировались не только “большие” (кровотечения из ЖКТ), но и “малые” (изжога, диспепсии) НЯ, характеризующие переносимость препарата.

Результаты исследования свидетельствовали о снижении частоты развития НЯ после замены обычной таблетки АСК на КР аспирин: доля больных, предъявляемых жалобы на изжогу, достоверно уменьшились с 37,5% до 19,1% после трех месяцев приема КР аспирина и до 10,5% после 2-х лет терапии. При этом если в начале исследования у 3,3% пациентов имела изжога тяжелой формы и у 13,7% – средне-тяжелой, то к концу исследования таковые ее формы отсутствовали. При приеме КР аспирина достоверно сократилась распространенность чувства переполнения/наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 месяца терапии, и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения.

Итак, исследование выявило очень важный факт при длительном (двухгодичном) применении АСК – более хорошая переносимость КР аспирина по сравнению с обычной формой АСК.

Проблемы и перспективы

В последнее время все более широко обсуждается проблема резистентности терапии к АСК (аспирино-резистентность, АР) – неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять агрегационную функцию тромбоцитов и снижать синтез ТХ А₂. Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45%. Такие колебания распространенности феномена в определенной степени противоречат фиксируемым положительным результатам действия АСК и сильно зависят от используемых методов диагностики АР. Одна из частых причин АР – это низкая комплаентность приема аспирина. Так, показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них регулярно не принимали аспирин [27].

Важной задачей сегодня является более широкое назначение аспирина пациентам, которым он абсолютно показан – с ССЗ и высокого риска, поскольку именно эти пациенты (по данным опроса) часто не получают аспирина. Во многом это связано с недопониманием как врачами, так и больными целесообразности лечения аспирином. У части пациентов, прежде всего высокого риска, назначаемые дозы не всегда адекватны (как правило, ниже рекомендуемых для конкретных категорий пациентов). Нередко аспирин заменяется другим препаратом (например, дипиридомолом у больных КБС), что вряд ли может привести к какому-либо улучшению состояния пациента и увеличению эффективности профилактики.

Заключение

Таким образом, при правильном применении (в рекомендуемых дозах) с использованием наиболее безопасных форм, например, КР формы аспирин – эффективное и хорошо переносимое средство профилактики тяжелых осложнений у больных с разными проявлениями атеротромбоза и КБС.

Накапливается все больше данных о целесообразности применения аспирина не только во вто-

ричной, но и в первичной профилактике, т. е. у лиц, с повышенным риском развития ССО. В тяжелых случаях, когда требуется применение других антиагрегантов, аспирин остается основой современной профилактической антитромбоцитарной терапии.

Широкое применение аспирина всеми нуждающимися согласно принципам доказательной медицины может значительно улучшить показатели сердечно-сосудистой смертности в России.

Литература

1. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз 2008; 1: 22-26.
2. Weiss HJ, Aledort LM Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. Lancet 1967; II: 495-497.
3. Vane JR Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drug. Nature (New Biol) 1971; 231: 232-235.
4. Smith JH, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. Nature (New Biol) 1971; 231: 235-237.
5. Cleland JGF. Fspirin, In D.L.Mann. Heart Failure 2004, Elsevier Inc.; 660-669.
6. Grosser N, Schr der H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. Arterios Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1345-1348.
7. Jimenez AH et al Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young man. Am J Cardiol 1992; 69: 258-262.
8. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81-106.
9. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. Lancet 1992; 340: 1412-1425.
10. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 342: 71-86.
11. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trail of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2, Lancet 1988; 2i: 349-360.
12. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Short- and long-term risk reduction in vascular events with aspirin. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(1): 95-107.
13. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антиромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеротромбоз 2009; 1 (2): 38-54.
14. Sanmuganathan PS, Gharamani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. Heart 2001; 85: 265-271.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet, 1998; 351: 1755-1762.
16. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M., et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women N Engl J Med 2005; 352: 1293-12304.
17. Calonge N, Pettiti DB, DeWitt TG, et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2009; 150: 396-404.
18. Lanasa A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. Dig Liver Dis 2002; 33 (Suppl.2): S29-S34.
19. Raderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomized controlled trials. Br J Clin Pharmacol 1993; 35: 219-226.
20. Patrono C., Collier B, Dalen J et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, 2001; 119: 39S-63S.
21. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антиромботического препарата. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009; 8(7): 102-107.
22. Yeomans N, Lanasa A, Labenz J et al Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2465-2473.
23. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413-1416.
24. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 563-571.
25. Dietz R, Rauch B, Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) Z Kardiol 2003; 92: 501-521.
26. Kubler W, Darius H, Prim re Pr vention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin Z Kardiol 2005; 93: 66-73.
27. Cole FT, Hundson N, Liew LC et al Protection of Human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (2): 187-193.

Abstract

This review is focused on the main aspects of aspirin therapy in the prevention of various atherothrombosis manifestations and coronary heart disease (CVD). The major mechanism of aspirin action is explained, and additional aspirin benefits, unrelated to its anti-aggregant activity, are described. Clinical groups in need for aspirin therapy, as a part of primary or secondary prevention, are specified, based on the evidence from large clinical trials. The benefits and risks of aspirin therapy are discussed.

Key words: Atherothrombosis, coronary heart disease, aspirin, prevention.

Поступила 15/06 – 2010