

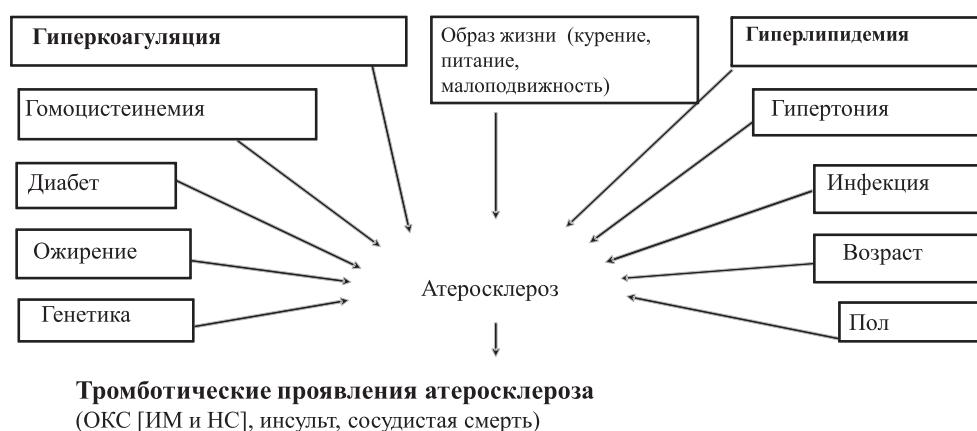
АСПИРИН КАК “ЗОЛОТОЙ” СТАНДАРТ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Недогода С.В.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Тромбообразование играет важную роль в патогенезе таких заболеваний как ИБС, ишемический инсульт, диабетическая ангиопатия и целого ряда других (рис. 1). При этих состояниях происходит нарушение реологических свойств крови, в основе которых лежит изменение агрегации тромбоцитов и эритроцитов. В настоящее время считается, что активация тромбоцитов является ключевым моментом, определяющим выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды). В этой связи антиагрегационная терапия является патогенетически обоснованной и важной составляющей в лечении большого числа широко распространенных заболеваний (различные формы ИБС, атеросклероз, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет) и профилактики повторных осложнений (рис. 2).

Однако несмотря на то, что сегодня имеются четкие рекомендации по использованию антитромбоцитарных препаратов, частота их назначения все равно остается ниже желаемой. Так, в двух последних крупных исследованиях по интенсивной терапии сахарного диабета второго типа — ADVANCE и ACCORD — частота назначения аспирина составляла, соответственно, 56% и 76%. Очень показательны данные по ADVANCE: на момент рандомизации аспирин и другие дезагреганты получали 44% и 4% пациентов, а к концу исследования, соответственно, 56% и 6%. Из этого можно сделать несколько выводов. Во-первых, несмотря на то, что после исследования STENO-2, доказавшего необходимость назначения аспирина всем пациентам с сахарным диабетом, эта рекомендация не выполняется. Во-вторых, наиболее часто назначаемым дезагрегантом остается аце-



American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 1997 Statistical Supplement; Wolf. Stroke 1990;21(suppl 2):II-4-II-6; Laurila et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2910-2913; Grau et al. Stroke 1997;28:1724-1729; Graham et al. JAMA 1997;277:1775-1781; Brigden. Postgrad Med 1997;101(5):249-262.

Рис. 1. Факторы риска атеротромбоза.

	ИМ	Инсульта
Коронарные артерии		
Инфаркт миокарда	в 5 - 7 раз (включая смерть)	в 3 - 4 раза (включая ПНМК)
Церебральные артерии		
Ишемический инсульт	в 2 - 3 раза (включая стенокардию и внезапную смерть)	в 9 раз
Периферические артерии		
Перемежающаяся хромота	в 4 раза (включая фатальным ИМ и др. смерть от ИБС)	в 2 - 3 раза (включая ПНМК)

Adult Treatment Panel II National Cholesterol Education Program Circulation 1994; 89:1333-1435
Kannel WB. J. Cardiovascular Risk 1994; 1:333-339; Willetdink et al., Arch Neurol 1992;49:857-863
Cricqui et al., N. Engl. J. Med. 1992; 326:381-386

Рис. 2. Первый эпизод тромбоза повышает риск повторных эпизодов.

Возраст, лет	Женщины		Мужчины	
	10-летний сосуд. риск(%)	Рекомендации по аспирину	10-летний сосуд. риск(%)	Рекомендации по аспирину
40–49				
•Средний риск	1	Нет	4	Нет
•2х средний риск	3	Нет	7	Нет
•5х средний риск	7	Нет	18	Нет
50–59				
•Средний риск	3	Нет	8	Нет
•2х средний риск	6	Нет	15	Нет
•5х средний риск	15	Нет	34	Да
60–69				
•Средний риск	8	Нет	14	Нет
•2х средний риск	15	Нет	26	Да
•5х средний риск	34	Да	53	Да
70–79				
•Средний риск	16	Нет	20	Да
•2х средний риск	30	Да	35	Да
•5х средний риск	60	Да	66	Да

Algra A and Greving JP. *Lancet* 2009; 373: 1821-1822.

Рис. 3. Сосудистый риск и рекомендации по назначению аспирина у мужчин и женщин различного возраста.

тилсалициловая кислота, которая в схеме лечения присутствует в 11 раз чаще, чем другие дезагреганты. В-третьих, при интенсификации лечения пациентов с сахарным диабетом врачи в 6 раз чаще для этого используют ацетилсалициловую кислоту, а не другие дезагреганты. Больные сахарным диабетом всегда являются группой высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Проявления атеротромбоза являются непосредственной причиной смерти у 80 % больных с сахарным диабетом, из них три четверти случаев связаны с ИБС [3]. Американская диабетологическая ассоциация [5] рекомендует назначение антиагрегантов и, в первую очередь, АСК всем больным диабетом с уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ИБС, ишемическая болезнь мозга или АПАНК). Применение АСК с целью первичной профилактики абсолютно показано больным старше 40 лет при наличии сопутствующих факторов риска (отягощенный семейный анамнез, гипертония, курение, гиперлипидемия или альбуминурия). Возможно назначение АСК и пациентам в возрасте от 30 до 40 лет, имеющих дополнительные факторы риска. Ни в одном из исследований прием антиагрегантов не увеличивал частоту кровоизлияний в стек-

ловидное тело и сетчатку.

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты хорошо изучен. Она ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелия сосудов, принимающую участие в метаболизме арахидоновой кислоты при образовании тромбоксана А₂ (агрегант тромбоцитов и вазоконстриктор) и простациклина (деагрегант и вазодилататор). АСК, ингибируя циклооксигеназу-1, ингибирует агрегацию тромбоцитов и образование тромба в сосудах через блокаду синтеза тромбоксана А₂ (ТХА₂) в тромбоцитах из арахидоновой кислоты. Наряду с этим механизмом АСК обладает еще и другими уникальными свойствами, выгодно отличающими ее от других дезагрегантов: способностью оказывать ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина и блокировать лизин в молекулах фибриногена, а также активировать фибринолиз за счет высвобождения активаторов плазминогена и “разрыхления” волокон фибрина.

Доказательная база применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в настоящее время является одной из наиболее обширных и мощных [2]. В настоящее время считается, что большинству больных с ИБС АСК

Исследование	Патология	n	Доза АСК (мг/день)	% “устойчивости”
Hurlen et al ¹	ОИМ	143	75–160	1.4–9.8
Gum et al ²	ИБС	326	325	5.2
Fateh-Moghadam et al ³	СД	172	100	34
Buchanan et al ⁴	САВГ	289	325	55
Wang et al ⁵	ИБС	422	81–325	23
Grundmann et al ⁶	Инсульт	53	100	34
Grottemeyer et al ⁷	Инсульт	180	1,500	33

AMI, acute myocardial infarction; ASA, acetylsalicylic acid; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease.
1. Hurlen M, et al. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:233–7. 2. Gum PA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:961–5.
3. Fateh-Moghadam S, et al. *Acta Diabetol* 2005;42:99–103. 4. Buchanan MR, et al. *Can J Cardiol* 2000;16:1385–90.
5. Wang JC, et al. *Am J Cardiol* 2003;92:1492–4. 6. Grundmann K, et al. *J Neurol* 2003;250:63–6.
7. Grottemeyer KH, et al. *Thromb Res* 1993;71:397–403.

Рис. 4. Клинические исследования, в которых имела место вариабельность ответа на АСК.

Исследование	Патология	n	Доза клопидогреля нагрузочная /поддерживающая (мг/день)	% “устойчивости”
Lau et al ¹	ИБС	32	300/75	22 non-responders 32 low responders
Gurbel et al ²	ИБС	96	300/75	31 на 5 день 15 на 30 день
Gurbel et al ³	ИБС	63	300/75	37 первые сутки 24 на 5 день
Muller et al ⁴	ИБС	105	600/75	5–11 non-responders 9–26 semi-responders
Dziewierz et al ⁵	ИБС	31	300/NA	22.6
Mobley et al ⁶	ИБС	50	300/75	30
Jaremo et al ⁷	Стаб.ст-я	18	300/75	28

CAD, coronary artery disease; NA, not applicable.

1. Lau WC, et al. Circulation 2004;109:166–71. 2. Gurbel PA, et al. Am J Cardiol 2003;91:1123–5. 4. Muller I, et al. Thromb Haemost 2003;89:783–7. 5. Dziewierz A, et al. Kardiol Pol 2005;62:108–17. 6. Mobley JE, et al. Am J Cardiol 2004;93:456–8. 7. Jaremo P, et al. J Intern Med 2002;252:233–8.

Рис. 5. Вариабельность на клопидогреле.

следует принимать пожизненно. По данным мета-анализа свыше 50 исследований, у 100 тысяч пациентов применение аспирина с целью вторичной профилактики привело к снижению сердечно-сосудистой смертности примерно на 15 % и частоты несмертельных сосудистых осложнений на 30 % [4]. Исследования VA, RISC, ISIS–2 доказали способность АСК снижать риск развития ОИМ и острой коронарной смерти на 41–70%. Сегодня доказано, что АСК в дозах 75–325 мг/сутки значительно снижает частоту случаев развития ИМ и внезапной смерти у больных с ОКС. Американская Ассоциация Сердца и Американская Ассоциация по Инсультам в обновлении “Рекомендаций по профилактике инсультов у пациентов, перенесших преходящее нарушение мозгового кровообращения или инсульт” 2008 года декларируют, что монотерапия аспирином (50–325 мг/день) или аспирин в сочетании с дипиридамолом замедленного высвобождения или монотерапия клопидогрелем являются допустимыми вариантами в качестве стартовой антитромбоцитарной терапии (Класс I, Уровень доказанности А).

Применение АСК вызывало снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом – Physicians’ Health Study и серьезных сердечно-сосудистых осложнений – мета-анализ Anti-thrombotic Trialists’ Collaboration, микрососудистых осложнений – DAMAD Study Group. Последний мета-анализ наглядно показал значимость АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (рис. 3).

Однако в последнее время все более широко стали обсуждаться две проблемы, касающиеся применения

АСК. Во-первых, это резистентность к терапии АСК – аспиринорезистентность (АР). Общепринятого определения этого состояния сегодня нет. Под ним чаще всего понимают неспособность АСК у ряда пациентов в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А₂ и/или удлинять время кровотечения. Не исключено, что термин “вариабельность ответа на аспирин” более точно отражает суть проблемы. Частота развития этого состояния варьирует от 10 до 45% (рис.4), что само по себе противоречит положительным клиническим результатам применения АСК и сильно зависит от используемых методов диагностики АР: ЦОГ–2 во вновь образующихся тромбоцитах, гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки ЖКТ, повышенный синтез тромбоксана А₂, гиперлипидемии, курение и генетические особенности, обусловленные полиморфизмом гена циклооксигеназы. АР часто расценивают как один из важнейших недостатков АСК, но при этом игнорируется факт наличия вариабельности ответа на клопидогрель (рис. 5).

При этом необходимо подчеркнуть, что наиболее частая причина АР – низкая комплаентность к приему АСК. Так было показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них регулярно АСК не принимали. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, принимали ее [3]. Среди возможных причин развития АР указывают на фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами, наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксана А₂ (эндотелий, моноцитарная/макрофагальная циклооксигеназа–2 – ЦОГ–2), экспрессию.

Второй важной клинической проблемой применения АСК является повышение риска кровотечений (рис.6), особенно у пожилых пациентов, развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. В последнее время на фоне приема АСК наблюдаются скрытые и явные кровотечения, перфо-

Исход	Аспирин, соб-я (n)/пациенты (n)	Плацебо/соб-я, (n)/пациенты(n)	ОР
Кровотечения жен.	183/25 648	118/25 694	1.68
Кровотечения муж.	186/22 922	102/21 227	1.72

Berger JS et al. JAMA 2006; 295:306–313

Рис. 6. Аспирин в первичной профилактике ССЗ.

рации, стриктуры тонкого и толстого кишечника, обострения хронических энтероколитов. И, хотя их частота дистальнее двенадцатиперстной кишки намного меньше, чем в желудке и начальном отделе двенадцатиперстной кишки, они создают определенные клинические сложности.

Наиболее часто в условиях реальной клинической практики решением вышеуказанных проблем становится перевод пациента с АСК на другие дезагреганты, однако при этом часто в жертву приносятся превосходство АСК по доказанности эффекта. Согласно рекомендациям Консенсуса по использованию антитромбоцитарных препаратов (АТС, 2002), польза терапии АСК значительно превышает риск желудочно-кишечных кровотечений, что дает основание для применения АСК в ходе первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Наряду с этим долгое время альтернативным подходом было использование так называемых “улучшенных форм” АСК, прежде всего — кишечнорастворимые, а также с контролируемым высвобождением, локальные (накожные), буферные с антацидами и др.

Преимущество таких “улучшенных” форм, как минимум, заключается в их лучшей переносимости, что, в свою очередь, ведет к уменьшению случаев отказа от приема препарата и повышению приверженности к длительному лечению [6, 7].

Доказательства эффективности и безопасности АСК как антитромбоцитарного препарата в крупных рандомизированных, контролируемых исследованиях, были получены, в основном, при использовании обычной лекарственной формы. Однако только для покрытых кишечнорастворимых форм АСК, по срав-

нению со всеми другими “улучшенными” формами, также имеется достаточное количество сведений, доказывающих не только безопасность, но и эффективность этой “улучшенной” формы [6].

При использовании эндоскопических исследований для сравнении безопасности различных форм АСК, включая обычную, с точки зрения влияния на желудочно-кишечный тракт, достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта определяется при применении именно кишечнорастворимых форм АСК — Аспирин Кардио® (Байер Шеринг Фарма, Германия) [7].

За долгое время существования фармакологии было предложено только два лекарства, которые являются одновременно высокоэффективными и дешевыми — аспирин и нитроглицерин, причем к этому необходимо добавить, что они сохранили свое важное клиническое значение на протяжении многих десятилетий и по праву входят в современные стандарты и протоколы лечения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно международным рекомендациям и рекомендациям Всероссийского общества кардиологов [1], назначение аспирина при отсутствии противопоказаний целесообразно всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. К категории риска относят пациентов с острыми коронарными синдромами, стабильной стенокардией, атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Назначение аспирина снижает частоту ИМ и инсультов (как повторных, так и первичных), риска тромбоэмболических осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М.: 2004; 28.
2. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration // BMJ. 2002; 324: 71–86.
3. Deedwania P.C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // Am J Cardiol. 2003; 91: 1: 68–71.
4. Harrington R.E. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy // Chest. 2004; 126: 3: Suppl.: 513S–548S.
5. Standards of Medical Care in Diabetes—2006. American Diabetes Association // Diabetes Care, Volume 29, Supplement 1, January 2006.
6. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как лекарственное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительнее с позиций доказательной медицины? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 2: 61–68.
7. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (7): 1–6.

Поступила 18/05 – 2010