

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПОЗИЦИЮ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЗОВ И ЭМБОЛИЙ

Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., Кондрахин А.П., Романовская Г.А.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №1

В последние годы с позиций доказательной медицины выявлена польза назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) самым разным категориям больных. Однако, спектр показаний для ее назначения по-прежнему расширяется, хотя не существует окончательного ответа на вопрос о дозах АСК, оптимальных как с позиций эффективности, так и с позиций безопасности. АСК развивает свой антиагрегантный эффект, инактивируя циклооксигеназу-1 (ЦО-1) тромбоцитов в портальной системе кровообращения. Таким образом, для развития антиагрегантного эффекта необязательно распределение препарата, которое при малых дозах очень ограничено, по всему телу. ЦО практически повсюду в организме человека встречается в форме циклооксигеназы-1 (ЦО-1) и принимает участие в обычных физиологических процессах. Другая форма фермента — циклооксигеназа-2 (ЦО-2), вырабатывается только при необходимости. АСК, прежде всего, подавляет активность ЦО-1, что является основным положительным моментом в профилактике тромбоэмболии. Оба варианта ЦО регулируют образование простагландинов, простациклинов и тромбоксана. Как ингибитор ЦО, АСК, таким образом, опосредованно уменьшает синтез этих медиаторов. Именно простациклин (Пцл2) и тромбоксан А2 играют ключевую роль в профилактике тромбоэмболии. Тромбоксан А2 обеспечивает агрегацию тромбоцитов крови и образование тромбов. АСК подавляет этот процесс, что является во всех отношениях положительным эффектом ее назначения. АСК обеспечивает потерю тромбоцитами их способности агрегироваться на протяжении всей продолжительности их жизни, которая составляет 7-10 дней. Этот полезный продолжительный эффект не свойственен другим антиагрегантным препаратам. Поскольку ежедневно обновляется около 10% всего пула тромбоцитов, после однократного введения АСК необходимо минимум 5 дней для того, чтобы хотя бы половина тромбоцитов восстановила свою нормальную функцию. Полагают, что уровень активных тромбоцитов, равный примерно 20%, вполне достаточен для поддержания нормального гемостаза. Тромбоциты, в основном, содержат ЦО-1. Однако они также содержат и ЦО-2, которая в меньшей степени ингибируется АСК. Этот факт может отчасти объяснить, почему у некоторых пациентов тромбоциты крови кажутся более «резистентными» к АСК.

Простациклин, образуемый эндотелиальными клетками, способен подавлять агрегацию тромбоци-

тов и оказывать вазодилатирующий эффект. Поэтому подавление АСК синтеза этого медиатора является нежелательным. Аналогично действию в тромбоцитах, АСК необратимо ингибирует активность ЦО в эндотелиальных клетках, но в данном случае в эндотелии постоянно вырабатываются новые молекулы фермента. До настоящего времени вопрос о том, насколько клинически значимыми являются два выше описанных эффекта АСК, окончательно не решен. АСК блокирует синтез тромбоксана тромбоцитами крови в системе портального кровотока и затем в большей степени инактивируется в печени; следовательно, только минимальное количество АСК поступает в системный кровоток. Риск того, что АСК значительно уменьшит продукцию простациклина в эндотелиальных клетках, таким образом, кажется минимальным, особенно при применении малых доз препарата. Поэтому, с фармакокинетической точки зрения, АСК идеальна для антиагрегантной терапии.

На фибринолиз АСК влияет двумя путями

1. Подавление фибринолиза за счет препятствия высвобождению из эндотелия профибринолитических факторов [7].

2. Стимуляция фибринолиза за счет антагонистической активации тромбоцитов фибринолитиками (стрептокиназа) и продуктами распада фибрина. Общий эффект проявляется в синергическом действии с фибринолитиками, что подтверждает и метаанализ по применению АСК при остром инфаркте миокарда.

Считается, что воздействие на образование фибриногена и фибринолиз тоже связаны с антитромботическим действием АСК. АСК может даже обладать дозозависимым подавляющим эффектом в отношении образования тромбина (который, в свою очередь, катализирует конверсию фибриногена в фибрин). Более того, АСК ацетирует остаточный лизин в молекулах фибриногена и, таким образом, предотвращает их окисление. Измененный фибриноген тогда более не способен образовывать фибрин и формировать тромбы. У пациентов с ишемической болезнью сердца повышен уровень тканевого активатора плазминогена (тАП). Длительное применение малых доз АСК способно оказывать влияние на этот феномен, проявляющееся в очевидном снижении активности тромбообразования и количественном уменьшении субстрата для этого процесса.

Пациенты с поражениями коронарных сосудов имеют заметно повышенный уровень С-реактивного

белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов. Это важно, поскольку воспалительные процессы связаны с развитием атеросклероза и тромбозов.

АСК не только способствует нормализации уровней «маркеров воспаления», но и у лиц с наиболее высокими уровнями СРБ уменьшает количество инфарктов миокарда. Последние исследования свидетельствуют о том, что противовоспалительный эффект АСК связан не только с ее способностью ингибировать циклооксигеназу. Очевидно, АСК также препятствует активации генов, кодирующих транскрипцию факторов (в частности, NF- κ B), которые участвуют в процессах воспаления.

В процессах функционирования сердца и сосудов значительная роль отводится оксиду азота (N O). АСК может замедлять усиление синтеза N O , которое имеет место, например, при воспалении.

Как известно, тромбы преимущественно образуются в атеросклеротически измененных сосудах. Имеется ряд данных, что АСК, особенно в больших (противовоспалительных) дозах, способна замедлять развитие атеросклероза. Она также нормализует функцию сосудов, поврежденных атеросклерозом или гиперлипидемией.

Экспериментальные исследования предполагают, что АСК и ее метаболит салициловая кислота обладают антиоксидантными свойствами и могут обеспечивать защиту от активных форм кислорода (АФО), включая и радикалы кислорода. АСК — один из наиболее активных дезактиваторов ОН-радикалов.

С антиоксидантным эффектом связано повышенное образование ферритина. АСК стимулирует образование ферритина. Эндогенный белок ферритин не только участвует в хранении и обеспечении организма человека железом, но и защищает клетки от повреждающего воздействия окислительных и воспалительных процессов, которые усиливаются под действием свободного железа, содержащегося в плазме клеток (железо является основным катализатором при образовании свободных радикалов). В терапевтических концентрациях АСК повышает образование ферритина в пять раз от исходного уровня. Этот феномен также объясняет и тот факт, что АСК повышает устойчивость внутренней стенки сосудов к повреждающим окислительным воздействиям.

Таблетка АСК быстро всасывается из желудка и, прежде всего, из верхних отделов тонкого кишечника. Значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15–20 минут. К этому времени достаточно всего 80–160 мг АСК для полного подавления агрегации тромбоцитов. После разжевывания форм АСК для перорального приема максимальный дезагрегантный эффект развивается в течение 30 минут. На скорость этого процесса может влиять более быстрое или более медленное опорожнение желудка. Одно-

временный прием антацидов не влияет на скорость абсорбции препарата, а также является необязательным при приеме кишечнорастворимых таблеток. Эти моменты могут иметь значение при первом приеме АСК в острых случаях, но не играют существенной роли при длительном использовании препарата.

Время полужизни АСК в плазме составляет 2 часа, а в присутствии эритроцитов — 15–20 минут. Для развития клинически значимого подавления агрегации тромбоцитов необходимо практически полное (80–90%) подавление синтеза тромбоксана. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов. Этот эффект сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (примерно 10 дней, что во много раз превышает время полураспада АСК. Однократный прием АСК способен обеспечить терапевтический эффект, который сохраняется до 48 часов. В других клетках организма (например, в эндотелии сосудов) ингибированная активность циклооксигеназы полностью восстанавливается. Для восстановления активности циклооксигеназы сосудов требуется от 3 до 6 часов.

Показано, что АСК является одним из самых часто применяемых и хорошо изученных лекарственных средств. У пациентов с высоким риском развития осложнений назначение АСК позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) примерно на одну четверть [6]. Это данные крупнейшего мета-анализа рандомизированных клинических исследований Antithrombotic Trialists' Collaboration [1], куда были включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 135 тысяч пациентов с высоким риском развития осложнений. Показано, что если 1000 больных острым ИМ получают АСК, то это позволит предотвратить у них 13 повторных нефатальных ИМ и 23 смерти от сердечно-сосудистых причин. При этом также достоверно ($p < 0,02$) снизилась и частота инсультов — по 2 на каждые 1000 пациентов, получавших АСК. Назначение АСК в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) позволило достоверно ($p < 0,0001$) снизить частоту сердечно-сосудистых событий на 38 на каждые 1000 леченных пациентов.

Лечение АСК, начатое у больных с подозрением на острый ИМ, приводило к уменьшению частоты развития нефатального повторного ИМ на 49%, инсульта — на 46% (без увеличения риска геморрагического инсульта), сосудистой смертности — на 23%. При этом применение АСК оказалось сопоставимым с эффективностью стрептокиназы. Эффективность АСК в острой стадии ИМ увеличивается при комбинации с тромболитиками — до 42%. При этом, если комбинированная терапия начата в первые 6 часов

после развития инфаркта, смертность уменьшается на 53%. По данным ряда авторов, у пациентов, которые ранее, до развития ИМ, уже принимали АСК, ее назначение в острой стадии ИМ сопровождается более легким течением инфаркта (при оценке по уровню ферментемии и по отсутствию зубца Q на ЭКГ). У тех пациентов, которые ранее не принимали АСК, ее действие, в основном, проявляется увеличением уровня выживаемости.

Следовательно, назначение АСК в острой стадии ИМ позволяет достоверно увеличить выживаемость этих больных уже через месяц лечения. Кроме того, наблюдение за 6213 из 17 187 участников, изначально включенных в исследование ISIS-2, показало, что увеличение выживаемости, достигнутое в первые месяцы, сохраняется, по крайней мере, еще в течение десяти лет [4].

В остром периоде ИМ для быстрого достижения антитромботического эффекта терапию всегда следует начинать с более высоких доз (от 160 до 325 мг), даже у пациентов, уже получающих по 75 мг препарата. Можно начинать терапию с «загрузочной дозы» в 500 мг [2].

Назначение АСК в остром периоде инфаркта миокарда позволит снизить сердечно-сосудистую смертность, риск развития повторного инфаркта миокарда и инсульта уже в ранние сроки (первый месяц текущего инфаркта миокарда). При этом указанное положительное влияние на прогноз сохраняется, по меньшей мере, в течение 10 лет. К дополнительным положительным эффектам АСК при остром инфаркте миокарда следует относить ее анальгетический и противовоспалительный эффекты, а также возможность лечения перикардита как осложнения инфаркта миокарда.

АСК является препаратом первой линии в лечении больных с нестабильной стенокардией (острым коронарным синдромом), так как она снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ. Назначение АСК этой категории пациентов с ИБС сопровождается высокодостоверным ($p < 0,0001$) снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46%. В мета-анализ включены результаты 12 рандомизированных исследований, в которых принимали участие более 5 тысяч пациентов с нестабильной стенокардией [1].

Как известно, у пациентов с нестабильной стенокардией тромбоциты находятся в активированном состоянии, и регулярно высвобождаются вазоактивные медиаторы. Именно поэтому эффект АСК у данной категории пациентов выражен даже в большей степени, чем у пациентов со стабильной стенокардией.

Эффективность АСК в лечении больных нестабильной стенокардией была доказана в ряде проспективных рандомизированных исследований. Так, в

«Исследовании госпиталя ветеранов», целью которого являлось изучение влияния терапии АСК в суточной дозе 324 мг на частоту смерти и развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией, и которое включало более 1200 больных (период наблюдения составил 6 лет), выявлено, что к 3 месяцу наблюдения у больных, получавших АСК, в сравнении с группой плацебо, суммарная частота смерти и ИМ снизилась на 41%, а через год она была ниже на 43% [9].

Назначение АСК пациентам со стабильной стенокардией сопровождается высокодостоверным ($p = 0,00004$) 33% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий [4].

В шведском рандомизированном, двойном-слепом и плацебо-контролируемом исследовании SAPAT, включавшем 2 035 больных со стабильной стенокардией, период наблюдения составил, в среднем, 50 месяцев. Все больные принимали бета-блокатор соталол в средней дозе 160 мг, и части исследуемых назначали АСК в дозе 75 мг/сут. В группе АСК, по сравнению с плацебо, было отмечено достоверное снижение частоты ИМ и внезапной смерти на 34%, а частота сосудистой смерти, инсультов и общей смертности — на 22-32% [6].

АСК оказалась эффективной и при «немой» ишемии миокарда. По данным некоторых сравнительных рандомизированных исследований, в которых пациенты с «немой» или симптоматической ишемией миокарда ежедневно получали 75 мг АСК либо плацебо, в группе больных с «немой» ишемией миокарда за 3 месяца наблюдения прием АСК снизил риск развития ИМ более, чем на 80%, по сравнению с плацебо (4% против 21%). У пациентов с клинически выраженными симптомами стенокардии риск ИМ, по сравнению с группой плацебо, уменьшился вдвое (9% против 21%).

АСК подавляет активацию тромбоцитов, таким образом препятствуя развитию раннего стенозирования стента или рестенозирования коронарных сосудов [2].

По данным мета-анализа [1], включающего результаты 9 рандомизированных исследований на контингенте 3 тысяч пациентов, у больных после коронарной ангиопластики назначение АСК сопровождается 53% снижением риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,0001$). Оптимальной дозой для длительного приема после оперативных вмешательств считают 100-160 мг/сут. В настоящее время все большее распространение получает тенденция комбинирования АСК с другими антиагрегантными препаратами [1].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — состояние, при котором возрастает риск тромбоэмболических осложнений и инсультов, особенно при наличии у пациентов мерцательной аритмии. Однако

убедительных данных о целесообразности применения каких-либо антиагрегантов для лечения ХСН нет. Поэтому вопрос о пользе назначения АСК у пациентов с ХСН остается открытым и требует дальнейших специальных исследований.

По данным, Antitrombotic Trialists' Collaboration [1], среди 18 270 больных из более чем 20 многоцентровых рандомизированных исследований, средняя длительность наблюдения в которых составляла 29 месяцев, терапия АСК способствовала профилактике 36 серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе, 26 случаев нефатального инсульта (оба результата высокодостоверны, $p < 0,0001$). Кроме того, назначение АСК 1000 больным с инсультами и/или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе позволит предотвратить у них 6 нефатальных инфарктов миокарда ($p < 0,0009$). Полученные данные со всей очевидностью демонстрируют большую пользу от АСК для этой категории больных.

Большая польза АСК для пациентов с нарушенным кровоснабжением головного мозга обусловлена тем, что это состояние сопровождается гиперактивностью тромбоцитов. Именно поэтому у пациентов с повышенным риском (обусловленным предшествующими транзиторными ишемическими атаками (ТИА) или инсультом) применение АСК значительно уменьшает частоту возникновения ТИА, а также фатальных и нефатальных инсультов.

При этом пациенты, которые на момент развития у них инсульта уже в течение некоторого времени принимали АСК имеют в два раза больше шансов на выживание. Таким образом, АСК способна также смягчать течение инсультов [5].

Данные о высокой распространенности инсульта и сопровождающей его значительной инвалидизации больных обуславливают большую не только медико-социальную, но и экономическую значимость его профилактики. На основании данных исследования ESPS-2 [3] были подсчитаны затраты на профилактику инсульта по сравнению с расходами на лечение. Так, было показано, что применение АСК (в сравнении с плацебо) у 1 пациента в течение 2 лет дает экономию в 923,39 новозеландских доллара (с учетом прямых затрат) и 982 — с учетом прямых и непрямых затрат.

Оптимальные дозы АСК для профилактики, так же, как и для лечения церебро-васкулярных заболеваний, окончательно не определены: эффективность была одинакова как при назначении 300 и 1200 мг, так и для доз 30 и 285 мг/сут.

Таким образом, назначение АСК пациентам, перенесшим инсульт и/или транзиторную ишемическую атаку, позволит снизить риск развития у них повторных инсультов, смертность, а также частоту развития инфарктов миокарда [5].

На сегодняшний день эффективность и безопасность АСК считается установленной. Имеются результаты 2-х крупных исследований: одно из них открытое (International Stroke Trial, суточная доза АСК составляла 300 мг) [8], другое — плацебо-контролируемое (Chinese Acute Stroke Trial, суточная доза АСК — 160 мг) [7]. В каждом из этих исследований приняли участие около 20000 пациентов с острым ишемическим инсультом. Средняя продолжительность лечения составила 3 недели. Результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение АСК позволяет предотвратить 9 серьезных сердечно-сосудистых осложнений на каждые 1000 леченных пациентов.

Неотложная терапия АСК при остром инсульте в последующем должна быть продолжена приемом низких доз препарата — 100 мг АСК в день.

Таким образом, назначение АСК в остром периоде инсульта позволит снизить смертность и риск развития повторного инсульта в кратчайшие сроки. Предшествующий (до развития настоящего инсульта) прием АСК повышает выживаемость пациентов. В последующем (после инсульта) терапия АСК должна быть продолжена.

Мерцательная аритмия является основной причиной тромбоэмболических осложнений и одной из основных причин инсульта у пожилых лиц. Фибрилляция предсердий является самой распространенной формой нарушений ритма сердца у взрослых. У лиц старше 60 лет она развивается в 2-4% случаев и отмечена практически у каждого шестого человека старше 75 лет. Однако, вне зависимости от возраста, мерцательная аритмия является причиной примерно одного из каждых 7 инсультов. У лиц старше 80 лет это отношение увеличивается до одного из каждых 4 инсультов. Наиболее распространенной причиной фибрилляции предсердий является ИБС.

Руководство, изданное «Национальной Ассоциацией по Инсультам» (National Stroke Trial) [7] в Соединенных Штатах рекомендует прием АСК в качестве первичной профилактики инсультов пациентам старше 65 лет с фибрилляцией предсердий и при отсутствии других факторов риска. Для пациентов в возрасте от 65 до 75 лет с фибрилляцией предсердий АСК рассматривается как альтернатива варфарину, при условии отсутствия других факторов риска.

Имеются данные, что у больных с постоянной формой мерцательной аритмии назначение АСК в дозе 75 мг/сут. привело к снижению риска развития ишемического инсульта на 18%, при увеличении дозы АСК до 325 мг/сут, снижение риска развития ишемического инсульта составило 44%.

Трансплантация митрального клапана повышает вероятность образования тромбов и эмболов, в связи с чем пациенты, подвергающиеся этому оперативному вмешательству, должны получать терапию антико-

агулянтами до конца своей жизни. Совместное применение АСК позволяет уменьшить потребность в антикоагулянтах, что сопровождается снижением частоты развития осложнений. Назначение АСК, в дополнение к непрямым антикоагулянтам, пациентам после операций на клапанах сердца позволило достоверно снизить риск тромбоэмболических осложнений и смертность.

В 2000 году было опубликовано самое большое из когда-либо проводившихся клинических исследований по профилактике венозных тромбозов «Профилактика легочной эмболии» (Pulmonary Embolism Prevention, PEP-study), в котором изучалось влияние АСК на частоту возникновения тромбозов глубоких вен и эмболии легочных артерий у 13 356 пациентов, перенесших оперативное лечение по поводу перелома бедра (Pulmonary Embolism Prevention, (PEP) Trial Collaborative Group, 2000). Перед операцией и затем в течение 35 дней дополнительно к другим профилактическим средствам (например, подкожным инъекциям гепарина) пациенты получали либо 81 мг АСК в виде таблеток, покрытых оболочкой, либо соответствующее по внешнему виду плацебо. Даже такие низкие дозы АСК утяжелили частоту развития легочных эмболий на 43% ($p = 0,002$), а частоту развития симптоматических тромбозов глубоких вен — на 29% ($p = 0,03$). Тромбоэмболии легочной артерии или тромбозы глубоких вен в группе АСК развились у 105 (1,6%) из 6 679 пациентов, а в группе плацебо — у 165 (2,5%) из 6 677 пациентов, что соответствует абсолютному снижению на $9 \pm 2\%$ на 1000 пациентов и пропорциональному снижению на 36% (95% доверительный интервал [19-50%]; ($p = 0,0003$). АСК предотвращает 4 ± 1 фатальную эмболию легочных артерий на 1000 пациентов.

Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Поскольку это заболевание также сопровождается гиперактивностью тромбоцитов, значительно повышенным сывороточным уровнем тромбоксана А₂, ускоренным обменом тромбоцитов, более быстрым развитием атеросклероза и повышенной частотой развития тромбоэмболии, это предполагает, что больные сахарным диабетом с коронарными нарушениями, в первую очередь, могли бы получить пользу от приема АСК.

Результаты мета-анализа Antitrombotic Trialists' Collaboration (2002 год), суммировавшие результаты лечения 4961 пациента с сахарным диабетом из 9 рандомизированных исследований, выявили, что применение АСК привело к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Американская диабетологическая ассоциация (ADA) (1999) для вторичной профилактики заболеваний крупных сосудов у больных диабетом рекомендует прием АСК (в дозе от 81 до

325 мг в день). Более того, ADA рекомендует АСК в качестве препарата для первичной профилактики у пациентов с классическими факторами риска — такими, как отягощенный семейный анамнез по ИБС, курение, высокое АД, избыточная масса тела ($>120\%$ от идеальной массы тела, ММТ > 28 у женщин и $>27,3$ у мужчин) и отклонение от нормы показателей липидов крови (холестерин > 200 мг%; холестерин ЛПНП > 130 мг%; холестерин ЛПВП < 40 мг%; триглицериды > 250 мг%). Поскольку еще не накоплено достаточного опыта использования АСК у молодых лиц с сахарным диабетом, рекомендации ADA касаются только пациентов старше 30 лет. Кроме того, назначение АСК больным с сахарным диабетом способствует профилактике осложнений самого диабета.

Исследование HOT [6] охватило 18 790 пациентов с уровнем диастолического артериального давления (АД) от 100 до 110 мм рт. ст. Половина пациентов, участвовавших в исследовании, дополнительно к их обычной гипотензивной терапии получала либо 75 мг АСК, либо плацебо. Дополнительное применение АСК в дозе 75 мг/сут снизило частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на 15% и частоту развития инфаркта миокарда — на 36%. Обязательным условием является достижение целевых уровней АД при проведении гипотензивной терапии. На основании данных Американской ассоциации по изучению роли АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, был сделан вывод о целесообразности приема АСК пациентами при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая мужчин старше 40 лет, женщин в постменопаузе и более молодых пациентов при наличии у них артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии и курения. Эффективная доза для первичной профилактики может составлять 75 мг/сут.

АСК блокирует лишь один путь активации тромбоцитов — связанный с ингибированием ЦО. В последние годы появились новые пероральные препараты, ингибирующие АДФ-зависимую активацию IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов — тиклопидины.

Роль тиклопидина при вторичной профилактике ИМ была изучена в исследовании STAMI [9] — двойном слепом многоцентровом исследовании, включавшем 1470 больных острым ИМ, получавших в остром периоде тромболитическую терапию. После выписки из стационара 736 больных продолжали получать АСК (160 мг/сут.), 734 больных — тиклопидин (500 мг/сут.). Исследование продолжалось 6 месяцев, конечными точками были ИМ, инсульт, стенокардия с документированной ишемией миокарда, сердечно-сосудистая смерть, смерть от всех причин. Частота всех учитываемых событий в обеих подгруппах составила 8%, т.е. эффективность АСК и тиклопидина после перенесенного ИМ не отличалась.

Сравнительное изучение эффективности АСК и клопидогреля было проведено в международном двойном слепом исследовании CAPRIE [10]. В это исследование были включены 19 185 больных атеросклерозом, перенесших ишемический инсульт или ИМ, либо имеющие клинически выраженный атеросклероз периферических артерий. В течение 1-3 лет пациенты получали клопидогрель 75 мг/сут или АСК 325 мг/сут. В группе больных, получавших клопидогрель, относительный риск ишемического инсульта, ИМ или сосудистой смерти оказался несколько ниже (ежегодно указанные события развивались у 5,3% пациентов, получавших клопидогрель, и у 5,8% больных, получавших АСК). На фоне терапии клопидогрелем достоверно чаще развивались кожная сыпь, диарея, на фоне терапии АСК — чаще встречались жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта. В целом, оба препарата хорошо переносились, частота их отмены из-за развития побочных эффектов была одинаковой и не превышала 10%.

Результаты исследования CURE [11] показали, что комбинация клопидогреля и АСК имеет преимущества у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений — в частности, у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST на ЭКГ, по сравнению с монотерапией АСК, на фоне введения гепарина.

Большинство клинических исследований свидетельствуют, что комбинация АСК и дипиридамола не превосходит по профилактике сосудистых катастроф монотерапию АСК. Некоторое преимущество этой комбинации продемонстрировано только у пациентов, ранее перенесших инсульт или транзиторную церебральную ишемию.

Возможные пути повышения переносимости связаны с новыми лекарственными формами. Помимо риска кровотечений, который повышен у пожилых пациентов, при одновременном приеме кортикостероидов, а также при наличии язвенной болезни в анамнезе, основной клинической проблемой назначения АСК являются частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта — прежде всего, повышение частоты эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и диспептические симптомы.

Возникновение эрозивно-язвенных поражений желудка на фоне приема АСК даже в дозах, применяемых в кардиологии, общеизвестный факт. Эти язвы можно эффективно лечить теми же препаратами, что и язвенную болезнь. Как правило, рубцевание язвы происходит быстрее, если АСК отменена, при этом условия сроки рубцевания аналогичны срокам рубцевания при язвенной болезни — на 4-8 недель лечения. Однако если терапию АСК продолжать, несмотря на выявленное эрозивно-язвенное поражение же-

лудочно-кишечного тракта, показатели рубцевания достаточно удовлетворительные: к 4 неделе лечения рубцуются 60-75% язв.

Долгое время единственным и практически 100% решением этой проблемы многие считали применение кишечнорастворимых форм АСК. Однако ряд авторов отметили образование эрозий и язв желудка даже при применении таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Поэтому созданы новые лекарственные формы АСК, предлагающие другие способы защиты желудочно-кишечного тракта. Особый интерес вызывает препарат кардиомагния, который представляет собой соединение АСК (в наиболее эффективных и безопасных дозах — 75 и 150 мг) с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния.

Невсасываемые антациды являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения заболеваний желудка, в том числе и язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя соляную кислоту. Кроме того, невсасываемые антациды обладают и рядом других позитивных свойств. Они снижают протеолитическую активность желудочного сока (посредством адсорбции пепсина, повышения pH среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка. Но, пожалуй, самыми важными для профилактики АСК-индуцированных осложнений являются данные о цитопротективном действии антацидов, опубликованные в последние годы. В частности, антациды способны предотвращать в экспериментальных и клинических условиях возникновение повреждений слизистой оболочки желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Было установлено, что цитопротективный эффект антацидов обусловлен повышением простагландинов в стенке желудка (снижение простагландинов в стенке желудка — основной механизм язвообразования при применении АСК), усилением секреции бикарбонатов и увеличением гликопротеинов желудочной слизи.

Гидроокись магния, входящая в состав кардиомагния, кроме того, является наиболее быстродействующим антацидом, в отличие от гидроокиси алюминия. Это очень важный момент, поскольку АСК быстро всасывается из желудка: значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15-20 мин. При этом результаты специально проведенных исследований показали, что гидроокись магния в составе кардиомагния не влияет на всасываемость АСК.

Поражение тонкого кишечника на фоне приема АСК встречается чаще, чем в контрольной группе и

может проявляться перфорацией, изъязвлением и стриктурами, а также НПВС-индуцированной энтеропатией. Несколько чаще находят изъязвление слизистой оболочки тонкого кишечника и стриктуры. Наиболее характерны диафрагмоподобные стриктуры, часто с очень небольшим просветом — они характеризуются синдромом обструкции тонкого кишечника. Подобные поражения крайне трудно диагностировать. Все большее значение приобретает энтероскопия.

НПВС-индуцированная энтеропатия — это состояние, характеризующееся кровотечением, потерей белка и синдромом мальабсорбции. Соответствующие исследования показали, что у лиц, принимающих НПВС, вскоре после начала терапии этими препаратами существенно повышается кишечная проницаемость.

Поражение толстого кишечника можно разделить на 2 типа. К первому относят поражения, развивающиеся в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы в слепой, ободочной и сигмовидной кишках), ко второму — те, которые ухудшают течение уже имеющихся изменений (чаще встреча-

ются перфорации при дивертикулезе, обострение хронических воспалительных заболеваний толстого кишечника). Вопросы профилактики этих поражений также не разработаны, очевидно лишь то, что использование кишечнорастворимых форм АСК не решает этой проблемы.

Наконец, самым частым побочным эффектом АСК со стороны желудочно-кишечного тракта является диспепсия (по данным некоторых авторов — в 50% и более случаев), причем эзофагогастродуоденоскопия не выявляет эрозивно-язвенных и воспалительных изменений. Этот вроде бы безобидный симптомокомплекс на самом деле является наиболее частой причиной отказа пациента от приема АСК. Соединение АСК с гидроокисью магния (кардиомагнил) позволит резко снизить частоту диспепсии и повысить приверженность пациентов к лечению. Поэтому широкое использование в практике препарата кардиомагнил, обладающего, к тому же, отличным соотношением стоимость/эффективность, позволит повысить переносимость АСК у многих пациентов.

Литература

1. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients //BMJ. 2002.; 324:71-86.
2. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-1: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients //Br. Med. J. 1994. 303 61-106.
3. Vane J. R., Meade T W. Second European Stroke prevention Study (ESPS2): clinical and pharmacological implications// J. Neurol. Sci. 1997. 145(2). 123-5.
4. Randomised trial of intravenous, oral aspirin, both, or neither among 17167 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaboration group//Lancet. 1996, August: 349-360.
5. The Dutch TIA Thai 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. 1261-1266.
6. Hansson L., Zanchetti, Carruthers S. G. 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: 1766-1772.
7. Boussier M. G. Antithrombotic strategy in stroke//Thromb. Haemost. 2001, 86:1-7.
8. Warlow C. Secondary prevention of stroke// Lancet. 192. 339 724-727.
9. Scrutinio D, Gimminiello C., Marubini E. et al. Tialopidine versus aspirin after myocardial infarction (STAMI) trial//Am. Coll. Cardiol. 2001, 37(5) 1259-65.
10. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE)//CAPRIE Steering Committee Lancet. 1996, 348, 9038, 1329-39.
11. Effect of clopidogrel In addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators// N. Engl. J. Med. 2001. 345494-502.

Поступила 26/04-2004