



# Аспирин Кардио: накопленный научный опыт вчера для полноценной жизни сегодня

По итогам Европейского аспирина-симпозиума, 10 октября 2009 г., Москва

10 октября отель «Хилтон Москва Ленинградская» принимал многочисленные делегации ученых из России, Украины, Польши, Италии, Германии и других стран мира, приглашенных для участия в Европейском аспирина-симпозиуме 2009, который прошел при поддержке фармацевтической компании «Байер».

Симпозиум, посвященный уникальному и самому изученному на сегодняшний день лекарственному средству в истории человечества, позволил не столько напомнить о 110-летней истории данного препарата, сколько заглянуть в завтрашний день. Ведь многочисленные исследования, которые проводятся в настоящее время, ежегодно приносят новые, порой совершенно неожиданные результаты. Например, в ближайшем будущем, по мнению профессора Карло Патроно, может быть подтверждена эффективность низкодозированного Аспирина в профилактике ряда онкологических заболеваний.

Доклад председателя рабочей группы по антитромботическим препаратам Европейского общества кардиологов, профессора фармакологии Католического медицинского университета г. Рима доктора Карло Патроно (Италия) был посвящен клинической эволюции препарата Аспирин.

— В 1987 году молодой химик немецкой компании Вауег Феликс Хоффман синтезировал ацетилсалициловую кислоту, и уже через 2 года была выпущена первая производственная партия этого препарата под торговой маркой Аспирин. На протяжении последующих десятилетий Аспирин использовался во всем мире как жаропонижающее и болеутоляющее средство и стал эталонным представителем нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

И только в 1971 г. — спустя более 70 лет клинического применения — британский фармаколог Дж. Вейн раскрыл главный механизм действия Аспирина, заключающийся в необратимом ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа. Дальнейшие исследования показали, что эти изоферменты катализируют первый этап биосинтеза простагландинов — превращение арахидоновой кислоты в простагландин (PG) H<sub>2</sub>, который является ближайшим предшественником PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> и тромбосана A<sub>2</sub>. Новая волна исследований Аспирина уже как антитромботического средства началась после публикации в 1978 г. результатов Канадского кооперативного исследования, согласно которым лечение этим препаратом сопровождалось снижением риска транзиторных ишемических атак (ТИА) и повторного инсульта на 31% у женщин и на 48% у мужчин.

В начале 1980-х гг. в ряде исследований было установлено, что однократный прием Аспирина в дозах от 5 до 100 мг приводит к дозозависимому подавлению ЦОГ-1 тромбоцитов, при этом доза 100 мг практически полностью ингибировала биосинтез тромбосана A<sub>2</sub> как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с атеросклерозом. Этот эффект проявлялся очень быстро, даже до появления препарата в системном кровотоке, что связано с действием на ЦОГ-1 тромбоцитов в системе портальной вены. Так был сделан важный вывод о том, что антитромботическое действие Аспирина не зависит от его системной биодоступности. В последующие годы были объяснены другие клинически значимые особенности действия Аспирина.



Президиум: Дительм Чопе, В.Н. Хирманов, Р.Г. Оганов

Так как тромбоциты не способны самостоятельно синтезировать белки, в том числе ЦОГ, антиагрегантное действие Аспирина сохраняется на протяжении всего периода их жизни в крови (примерно 8-10 дней). Поэтому после отмены терапии активность ЦОГ-1 тромбоцитов восстанавливается не сразу, а постепенно, по мере выхода новых тромбоцитов из костного мозга в кровоток. Благодаря этому феномену Аспирин, несмотря на очень

короткое время полужизни в плазме (20 мин), оказывает длительное действие на тромбоциты, что позволяет назначать его 1 раз в сутки и нивелирует негативные эффекты случайного пропуска приема препарата. Учитывая необратимый характер инактивации тромбоцитарной ЦОГ-1, ингибиторный эффект повторных низких (до 100 мг) доз Аспирина является кумулятивным. Ежедневный прием Аспирина в дозе 30-50 мг уже через 7-10 дней обеспечивает практически полное подавление биосинтеза тромбосана в тромбоцитах.

В ранних экспериментальных исследованиях in vitro и ex vivo было показано, что тромбоцитарная ЦОГ-1 в 50-100 раз более чувствительна к Аспирину по сравнению с ЦОГ-2. Поэтому в низких дозах Аспирин оказывает селективное воздействие на тромбоциты и не влияет на ЦОГ-2-зависимый синтез простагландина сосудистым эндотелием. В последующем в многочисленных клинических исследованиях было доказано, что при стабильной и нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда (ИМ) и ишемическом инсульте, а также других состояниях эффективные профилактические дозы Аспирина составляют 50-160 мг/сут.

О применении Аспирина у пациентов с высоким риском сосудистых событий рассказал руководитель лаборатории тромбоза и исследования сосудов Института клинической физиологии, профессор Университета Д'Аннунцио доктор Рафаэль де Катерина (г. Пиза, Италия).



— Прежде всего следует определить, что же мы понимаем под высоким риском сосудистых событий — смерти, ИМ и инсульта. В группу высокого риска входят пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС), а также больные, недавно перенесшие ТИА или инсульт. У таких пациентов применение Аспирина оказывает наиболее значительный протективный эффект. Например, в исследовании

ISIS-2 было продемонстрировано, что назначение Аспирина пациентам с симптомами острого ИМ сопровождалось таким же снижением летальности и других значимых конечных точек, как и проведение тромболитической стрептокиназой.

В настоящее время разработаны четкие рекомендации по применению Аспирина у пациентов с высоким риском сосудистых событий.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC, 2007) Аспирин следует назначать всем пациентам с ОКС без элевации сегмента ST (при отсутствии противопоказаний) в нагрузочной дозе 160-325 мг с последующим долгосрочным лечением в поддерживающей дозе 75-100 мг 1 раз в сутки. Дополнительно всем пациентам рекомендуется клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг с последующим приемом 75 мг 1 раз в сутки; при отсутствии высокого риска кровотечения лечение клопидогрелом следует продолжать в течение 12 месяцев. При вероятном ОКС с элевацией сегмента ST Аспирин должен быть назначен как можно раньше всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) в нагрузочной дозе (таблетку следует разжевать) с последующим приемом более низкой дозы (75-160 мг) пожизненно (ESC, 2008).

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (ACCP, 2008) подчеркивают, что всем пациентам, перенесшим ТИА или некардиоэмболический инсульт (т.е. атеротромботический, лакунарный или криптогенный), показано лечение антитромботическим препаратом. В качестве стартовой терапии можно использовать Аспирин, комбинацию Аспирина и дипиридамола пролонгированного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки или клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки. Назначение низких доз Аспирина (50-100 мг/сут) является предпочтительным

по сравнению с более высокими дозами. Также более предпочтительным может быть назначение комбинации Аспирина и дипиридамола пролонгированного высвобождения, однако при этом следует учитывать стоимость и побочные эффекты терапии.

Таким образом, в остром периоде сосудистого события показано назначение нагрузочной дозы Аспирина с последующим пожизненным лечением поддерживающими дозами. Минимальная эффективная доза Аспирина у пациентов с кардио- и цереброваскулярной патологией составляет 50-100 мг/сут. По антитромботическому эффекту она эквивалентна или даже превосходит более высокую дозу (325 мг/сут), однако ассоциируется со значительно более низким риском геморрагических осложнений.

Место Аспирина в первичной профилактике осветил заведующий кафедрой внутренних болезней Санкт-Петербургской медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Хирманов.



— В крупнейшем метаанализе исследований по изучению действия Аспирина АТС (Antithrombotic Trialists' Collaboration; общее число пациентов составило более 110 тыс.) было показано, что в условиях первичной профилактики Аспирин снижает риск значимых сосудистых событий на 12% (p=0,0001), преимущественно за счет снижения риска нефатального ИМ примерно на 25% (p<0,0001).

Эти результаты послужили основой многочисленных международных и национальных руководств, которые настоятельно рекомендуют использовать низкодозовый Аспирин для первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений.

Согласно рекомендациям американских экспертов (USPSTF, 2009) значительные преимущества от первичной профилактики низкодозовым Аспирином также получают мужчины в возрасте от 45 до 79 лет и женщины в возрасте от 55 до 79 лет, если у первых польза от снижения риска ИМ, а у вторых польза от снижения риска инсульта превосходит риск гастроинтестинальных кровотечений.

Помимо кардиоваскулярной протекции, долгосрочное лечение Аспирином обладает рядом других преимуществ.

**Благоприятное влияние на метаболизм.** В исследовании PHS лечение Аспирином на протяжении 5 лет сопровождалось снижением риска СД; эта тенденция сохранялась в течение 22 лет наблюдения. Окончательный анализ показал, что прием Аспирина ассоциировался с достоверным снижением риска развития СД на 14% (Y. Hayashino et al., 2009). В метаанализе рандомизированных исследований статинов, в которых использовался Аспирин, комбинация статина и Аспирина проявляла более выраженные клинические преимущества по сравнению с монотерапией одним из препаратов (С.Н. Hennekens, W.R. Schneider, 2008).

**Потенциальный онкопрофилактический эффект.** Долгосрочное ежедневное лечение Аспирином (325 мг/сут и более) ассоциируется с умеренным снижением общей онкологической заболеваемости в популяциях, в которых часто встречается колоректальный рак, рак предстательной железы и рак молочной железы (E.J. Jacobs, 2007).

**Нейтральное влияние на когнитивные функции.** У пациентов среднего и пожилого возраста с высоким кардиоваскулярным риском Аспирин в низких дозах не оказывал негативного влияния на когнитивные функции (исследование AAA; J.F. Price et al. 2008).



**Прогипотензивный и эндотелийпротективный эффекты** в наибольшей степени выражены у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией (R.C. Hermida et al., 2009).

О применении Аспирин у пациентов с СД рассказал **директор диабетологической клиники Центра сердца и диабета доктор Дительм Чопе (г. Бохум, Германия).**



— По определению АТР III, сахарный диабет следует рассматривать как эквивалент ИБС по сосудистому риску (вероятность крупных острых сосудистых событий 20% в год). Назначение Аспирин при метаболическом синдроме и СД патогенетически обосновано, так как эти состояния характеризуются повышенным тромбогенным и воспалительным фоном.

В настоящее время мы придерживаемся рекомендаций по аспиринотерапии при СД, разработанных Американской диабетической ассоциацией:

- Лечение Аспирином (75-162 мг/сут) в качестве вторичной профилактики показано мужчинам и женщинам с СД 1 и 2 типа и наличием в анамнезе ИМ, процедуры реваскуляризации, инсульта, ТИА, заболевания периферических артерий, перемежающейся хромоты и/или стенокардии.

- Лечение Аспирином в качестве первичной профилактики показано мужчинам и женщинам с СД 1 и 2 типа при повышенном сердечно-сосудистом риске (возраст 40 лет и старше; наличие дополнительных факторов риска: семейный анамнез ИБС, наличие АГ, курение, дислипидемия, альбуминурия).

- Пациентам с аллергией на Аспирин, склонностью к кровотечениям, получающим антикоагулянтную терапию, недавно перенесшим желудочно-кишечное кровотечение, с клинически активным заболеванием печени Аспирин назначать не следует (при высоком сердечно-сосудистом риске у таких пациентов можно использовать другие антиагрегантные препараты).

- Аспирин не рекомендуется применять у пациентов в возрасте до 21 года вследствие повышенного риска развития синдрома Рея в этой популяции.

Следует помнить, что пациенты с множественными кардиометаболическими факторами риска, в частности больные СД, имеют очень высокий риск атеротромботических событий. Пациентам с СД 1 и 2 типа Аспирин в качестве первичной профилактики следует назначать в более высокой дозе по сравнению с популяцией без СД, что позволяет положительно воздействовать на специфическую патофизиологию диабетических поражений артерий — воспаление и тромбоз. Оптимальные режимы аспиринотерапии в плане дозировки и комбинации с другими препаратами в настоящее время устанавливаются в рандомизированных клинических исследованиях, таких как J-PAD и ASCEND.

В то же время низкодозовый Аспирин остается основным методом вторичной профилактики сосудистых событий у пациентов с СД. В качестве первичной профилактики Аспирин в низких дозах следует назначать в том случае, когда ишемия миокарда вызвана атеросклеротической обструкцией сосуда и абсолютный риск у пациента соответствует таковому после перенесенного события.

Ценным практическим опытом применения Аспирин при ОКС поделилась **заведующая отделением анестезиологии и реанимации клиники DRK Westend г. Берлина доктор Ева Хоффман (Германия).**



— ОКС является собирательным термином и подразумевает наличие симптомов, вызванных острой ишемией миокарда вследствие несоответствия между поступлением кислорода и потребностями в нем кардиомиоцитов (т.е. критического нарушения коронарного кровотока). ОКС включает нестабильную стенокардию, ИМ с элевацией и без элевации сегмента ST и внезапную сердечную смерть.

В Германии заболеваемость ОКС составляет 330 на 100 тыс. мужчин и 140 на 10 тыс. женщин в год. В Берлине с населением около 3,5 млн ежедневно диагностируется в среднем 45 случаев ОКС в день.

Общую характеристику пациентов с ОКС можно проиллюстрировать с помощью данных Берлинского кардиологического реестра за 2005-2007 гг. В него вошли 2109 пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, госпитализированных не позднее 48 ч после появления симптомов. Из них 188 больных — с кардиогенным шоком, при котором летальность достигала 47,3% (по сравнению с 4,1% в отсутствие шока). Время «от двери до баллона» составляло в среднем 85-90 мин. Время от появления симптомов до поступления в клинику варьировало от 105 мин при развитии кардиогенного шока до 150 мин

(в среднем по Германии этот показатель составляет 200 мин).

В нашей клинике в 2008 г. катетеризация с целью восстановления коронарного кровотока была проведена 1800 пациентам, среди которых ИМ с элевацией сегмента ST составил 46%. В 90% случаев удавалось выполнить первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при этом частота реваскуляризации составила 95%. Внутригоспитальная летальность в среднем была 4,1%, а у пациентов, госпитализированных в первые 48 ч после появления симптомов, — 2,6%.

Помимо интервенционной или медикаментозной реваскуляризации, важная роль в лечении ОКС принадлежит антиагрегантной (антиагрегантной) и антикоагулянтной) терапии.

Аспирин уже почти 20 лет остается золотым стандартом лечения пациентов с ОКС и ИБС. Благодаря доказанной терапевтической эффективности в многочисленных клинических исследованиях и метаанализах Аспирин получил наивысший уровень рекомендаций (IA). Действие гепарина, также входящего в стандарты лечения ОКС, направлено на замедление прогрессирования формирования тромба. Препарат вводится внутривенно в дозе 60 МЕ/кг. Так как механизм действия клопидогрела отличается от Аспирин, его целесообразно назначать в дополнение к Аспирину в нагрузочной дозе 600 мг внутрь.

После поступления пациента в клинику принимается решение о проведении первичного ЧКВ или тромболизиса, в зависимости от метода реваскуляризации возможно назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П2/П1а. Лечение Аспирином и клопидогрелом продолжают в дозах соответственно 100 и 75 мг/сут перорально. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с ОКС мы назначаем β-адреноблокатор (метопролол) и ингибитор АПФ (рамиприл, лизиноприл).

В заключение следует отметить, что используемая нами тактика догоспитального и клинического ведения пациентов с ОКС позволила значительно снизить показатели летальности от ОКС, которые в настоящее время являются одними из лучших не только в Германии, но и в Евросоюзе в целом.

О принципах сотрудничества врача и пациента при лечении Аспирином рассказал **профессор кардиологического отделения клиники «Грегорио Мараньон» доктор Гектор Буэно (Испания).**



— По данным европейского реестра Cardiomonitor, значительное количество пациентов, нуждающихся в жизненно спасающем лечении Аспирином, по различным причинам его не получают. В разных странах ЕС показатель охвата аспиринотерапией пациентов с соответствующими показаниями варьирует от 62% (Италия) до 80% (Испания). Еще более неблагоприятная ситуация сложилась в США. Так, по дан-

ными продолжающегося и сегодня исследования WHS, только 46% женщин с установленным диагнозом ИБС получают Аспирин. Американские исследователи также подсчитали, что, если Аспирин будут принимать 90% мужчин в возрасте 40 лет и старше и 90% женщин в возрасте 50 лет и старше, в масштабах страны это позволит ежегодно сохранить 45 тыс. жизней. Простая рекомендация принимать Аспирин в низкой дозе, данная взрослому пациенту с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, даже при условии 50% комплайенса позволит сэкономить 70 долларов на человека в год. Таким образом, в настоящее время чрезвычайно актуальным является повышение приверженности к лечению Аспирином в низких дозах как можно большего числа пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которым оно показано.

К основным причинам субоптимального применения Аспирин относятся низкий уровень знаний (врача, пациента); переоценка потенциального риска побочных эффектов; низкий комплайенс врача и пациента; акцент на ближайших проблемах, а не на отдаленном прогнозе; отсутствие мотивации и/или ответственности в отношении следования принципам доказательной медицины; предположение, что новые и более дорогие препараты должны быть лучше; вопросы стоимости лечения.

Эксперты всемирно известной американской клиники Мейо разработали практические рекомендации, направленные на улучшение приверженности к антиагрегантной терапии:

- Необходимо повторно разъяснять пациенту важность приверженности к лечению, последствия прекращения лечения и возможные побочные эффекты.

- Следует активно вовлекать пациента и членов его семьи в лечение путем обучения, участия в группах поддержки и индивидуальных он-лайн консультаций.

- В особом внимании нуждаются пациенты, которые с высокой вероятностью могут прекратить лечение (мужчины, одинокие люди, пациенты с депрессией и/или

посттравматическим стрессовым расстройством, пациенты с низким уровнем образования, больные, получающие лечение несколькими лекарственными препаратами).

- Необходимо регулярно интересоваться, не страдает ли пациент от кровотечений и других побочных эффектов, и поощрять его продолжать терапию.

- В случае подозреваемого отсутствия комплайенса следует провести исследование тромбоцитарной функции.

- Рекомендовать пациенту продолжать принимать антиагрегантную терапию в дни проведения стоматологических манипуляций и других малоинвазивных хирургических процедур.

- В лечение пациентов следует вовлекать других работников здравоохранения, в частности медицинских сестер и фармацевтов.

Таким образом, несмотря на высокую эффективность Аспирин и хороший показатель стоимость/эффективность в профилактике ИБС, препарат все еще недостаточно используется во всех странах мира. Установление доверительных отношений между врачом и пациентом наравне с тщательной оценкой ожидаемой пользы и потенциального риска являются ключом для преодоления барьеров в комплайенсе и принятия оптимального решения.



Ева Хоффман и Карло Патроно

После небольшого перерыва делегаты симпозиума продолжили работу в рабочих группах. Украинские врачи имели возможность ознакомиться с реализацией профилактической программы в России как на уровне столицы, так и регионов. На сегодняшний день Россия имеет два крупных проекта — это Государственная программа по борьбе с артериальной гипертензией, которая проходит в целях предупреждения социально-значимых заболеваний, а также национальный проект «Здоровье», одно из главных направлений которого посвящено здоровому образу жизни. Оба проекта, по словам академика РАМН и РАЕН Рафаэля Гегамовича Оганова, имеют положительные результаты и будут продолжены. В обсуждении приняли участие представители из разных регионов России, выступив со своими идеями, планами и реализованными на местном уровне проектами в отношении первичной и вторичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

В ходе пресс-конференции, которая стала завершающим аккордом симпозиума, посвященного препарату Аспирин, были затронуты основные моменты, которые специалисты посчитали необходимым довести до сведения многочисленной врачебной аудитории. Профессор Дительм Чопе ознакомил журналистов с данными метаанализа, подготовленного Группой по совместному исследованию антиагрегантной терапии (АТТС), которые подтвердили, что Аспирин остается основой вторичной профилактики после первого эпизода ишемии сосудов. Профессор Чопе также остановился на необходимости применения Аспирин с профилактической целью у пациентов с СД, у которых впервые выявлено сердечно-сосудистое событие.

Профессор Гектор Буэно подчеркнул, что исследование АСТ, проведенное с целью получения четкого представления о позиции кардиологов и терапевтов в отношении длительного применения Аспирин в общей практике, а также приверженности к терапии низкодозовым Аспирином у постинфарктных больных, показало недостаточное использование препарата при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Как выход из создавшейся ситуации учеными был предложен вариант построения принципиально новых взаимоотношений между врачом и пациентом, основывающихся на совместном обсуждении проблемы, целей и методов терапии, разделение ответственности.

Итоги подвел профессор Карло Патроно, высказавший мысль о том, что исследования по изучению Аспирин, которые в настоящее время проводятся во всем мире, позволяют говорить о новом этапе применения препарата, который уже неоднократно продемонстрировал свою эффективность и безопасность в различных клинических условиях.

Подготовил **Алексей Гладкий**