

# Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы эффективности и безопасности

**Активация тромбоцитов и последующее тромбообразование играют ключевую роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому неудивительно, что успехи, достигнутые в их лечении и профилактике за последние десятилетия, во многом связаны с применением антитромботических лекарственных средств различных групп. В настоящее время общепризнано, что в отсутствие противопоказаний назначение антиагрегантов является обязательным звеном терапии пациентов с различными клиническими проявлениями атеротромбоза. Ацетилсалициловая кислота (АСК), эффективность и безопасность которой подтверждены результатами многочисленных контролируемых исследований и данными метаанализов, на сегодняшний день рассматривается в качестве стандарта антитромботической терапии. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного метаанализа по оценке эффективности антитромбоцитарных средств (АТС), охватившего 287 исследований более чем 200 тыс. пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений. Было показано, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых событий приблизительно на четверть, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) – на треть, нефатального инсульта – на четверть, сосудистой смерти – на одну шестую. Хотелось бы подчеркнуть, что более чем две трети этой информации было получено из исследований с применением АСК и что эффективность антитромбоцитарной терапии для каждой из категорий пациентов высокого риска подтверждена в индивидуальных плацебо-контролируемых исследованиях с получением статистической разницы для каждой из групп.**

Доказанная необходимость проведения длительной антитромботической терапии у пациентов высокого риска вызывает вопросы относительно ее безопасности, что особенно касается назначения АСК, которая остается наиболее популярным АТС. Актуальность этой проблемы подкрепляется и тем печальным фактом, что прекращение приема антитромбоцитарных препаратов, в частности АСК, у пациентов высокого риска приводит к увеличению числа сосудистых осложнений. Так, среди 1358 больных, госпитализированных с подозрением на острый коронарный синдром, комбинированный показатель «смерть + ИМ» за 30 дней наблюдения составил 12,4% у пациентов, принимавших АСК, и 21,9% у больных, прекративших его прием в догоспитальный период. В данном исследовании отмена АСК была независимым предиктором смерти и риска геморрагических осложнений. Согласно результатам другого наблюдения у лиц, перенесших инсульт и прекративших профилактический прием АСК, риск повторного инсульта в течение месяца был в три раза выше. Подобные сообщения, к сожалению, не единичны.

Развитие сосудистых осложнений наступает в среднем через 10 дней после прекращения приема АСК, что совпадает с продолжительностью ее действия, и, возможно, ведущую роль при этом играет резкое восстановление активности тромбоцитов. Больным, которым требуется проведение плановых хирургических вмешательств, возможно назначение других антитромботических средств (в частности, низкомолекулярных гепаринов) в пред- и послеоперационном периоде с возобновлением приема АСК в сроки, когда опасность геморрагических осложнений будет минимальной. Однако в повседневной клинической практике, когда наиболее часто наблюдаемой причиной прекращения приема АСК является развитие побочных эффектов или боязнь их появления, улучшение переносимости препарата играет ключевую роль. Какие же подходы используются в настоящее время для обеспечения длительного приема АСК и минимизации ее побочных эффектов?

## Механизм действия АСК

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ была установлена для широкого диапазона доз – от 30-50 до 1500 мг/сут. В последние годы согласно рекомендациям АСК назначают в малых

дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точек зрения. Как известно, антитромботический эффект АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) типа 1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А<sub>2</sub> – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации. Показано, что однократный прием АСК в дозе 160 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах. Такой же эффект достигается через несколько дней при регулярном приеме доз 30-50 мг/сут (кумулятивное действие). ЦОГ присутствует в организме человека в двух изоформах – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеющих различные (хотя и частично перекрещивающиеся) функции, распределение в тканях, а также обладающих разной чувствительностью к действию АСК.

ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве клеток, включая тромбоциты, и обеспечивает образование простагландинов, необходимых для поддержания нормального гомеостаза. Простагландины регулируют почечный кровоток, активацию тромбоцитов, протективные свойства слизистой оболочки желудка и пр. ЦОГ-2 содержится в организме в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов. ЦОГ-2 в 50-100 раз менее чувствительна к действию АСК, чем ЦОГ-1, что объясняет тот факт, почему противовоспалительные дозы АСК значительно превышают антитромботические.

Поскольку АСК ацетирует ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> она (по крайней мере в высоких дозах) может тормозить образование простаглицина – природного антиагреганта и вазодилатора. Например, снижением синтеза простаглицина в условиях неадекватного подавления образования тромбоксана А<sub>2</sub> объясняют негативное влияние на риск ССЗ таких ингибиторов ЦОГ-2, как нестероидные противовоспалительные средства. Однако данные клинических исследований не подтвердили значимого ослабления антитромботического эффекта при применении более высоких доз АСК (табл.). Следует отметить, что в отличие от тромбоксана А<sub>2</sub>, в синтезе которого

основная роль принадлежит ЦОГ-1, в образовании простаглицина принимают участие оба изофермента. В связи с этим в малых дозах (30-100 мг) АСК, блокируя только ЦОГ-1, вызывает преимущественное снижение образования тромбоксана А<sub>2</sub>, в то время как уровень простаглицина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности ЦОГ-2.

Тромбоциты представляют собой безъядерные клетки, не способные синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводят к тому, что блокада образования тромбоксана А<sub>2</sub> под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов (в течение 7-10 дней), в то время как действие АСК на синтез простаглицина менее продолжительное и зависит от частоты приема препарата. Важно также отметить, что наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов осуществляется в системе портального кровообращения, поэтому антитромбоцитарный эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке. Именно с этим связана биохимическая селективность малых доз АСК, которая объясняет, почему при их применении ингибирующему действию больше подвергаются тромбоциты, а не сосудистая стенка, где происходит образование простаглицина. В дальнейшем эта идея привела к созданию таблеток с медленным высвобождением и трансдермальных форм, обладающих более низкой биодоступностью, с целью уменьшения системных побочных эффектов препарата при сохранении достаточного антитромботического действия.

Обсуждается возможность наличия иных антитромботических свойств АСК, не связанных с ингибированием образования тромбоксана А<sub>2</sub>, таких как усиление фибринолиза, уменьшение образования тромбина, улучшение функции эндотелия и ряд других. Однако эти эффекты, как правило, отмечаются при применении высоких доз АСК, и их клиническое значение не установлено.

## Оптимальная доза АСК

Выбор дозы АСК должен основываться прежде всего на доказанной эффективности препарата в той или иной клинической ситуации. Минимальной при большинстве ССЗ считается доза АСК 75 мг/сут. Установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения.

Антитромботические эффекты разных доз АСК по сравнению с контролем изучались при различных проявлениях атеротромбоза. Например, по результатам четырех исследований, применение АСК в дозах 75, 325, 650, 1300 мг/сут у больных нестабильной стенокардией приводило к сопоставимому (приблизительно на 50%) снижению частоты случаев острого ИМ и смерти. Наиболее отчетливое подтверждение эффективности применения АСК в отношении профилактики ИМ и сосудистой смерти у больных стабильной стенокардией было получено в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором используемая доза препарата составляла 75 мг/сут. Риск развития ИМ и внезапной смерти на фоне терапии АСК снизился на 34%. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) убедительно продемонстрировало благоприятное влияние АСК на течение и исходы острого ИМ. Применение АСК в дозе 160 мг/сут у больных, поступивших в клинику с подозрением на острый ИМ (в течение 24 ч от начала симптомов заболевания), приводило к уменьшению частоты развития нефатального повторного ИМ на 49%, инсульта – на 46%, сосудистой смертности – на 23%.

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

В 2002 г. были опубликованы результаты крупного проспективного исследования по изучению влияния АСК на частоту развития сосудистых событий более чем у 5 тыс. больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. У пациентов, получавших АСК в дозе 75-650 мг/сут, в течение первых 48 ч после проведения реваскуляризации наблюдалась достоверное снижение риска послеоперационной смерти, а также риска развития ИМ, инсульта, почечной недостаточности, инфаркта кишечника по сравнению с теми, кому АСК не назначалась. При этом не было отмечено какого-либо дозозависимого эффекта препарата на частоту фатальных и нефатальных осложнений.

Наконец, объединенный анализ результатов 65 исследований, включивших

59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал, что применение низких доз АСК (75-150 мг/сут) для длительной терапии не менее эффективно, чем средних (160-325 мг/сут) или высоких (500-1500 мг/сут).

сосудистых событий, а именно в целях первичной профилактики. Коррекция основных факторов риска ССЗ (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, стабилизация цифр артериального давления) в ряде случаев оказывается достаточной, и польза от

к уменьшению риска ишемического инсульта на 30%, а общее число инсультов снизилось на 22%. АГ иногда рассматривается как противопоказание к приему АСК, так как считается, что в этом случае ее назначение связано с повышенным риском церебральных кровотечений. В то же время, как показали результаты исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), применение малых доз АСК у больных АГ в условиях подобранной антигипертензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта.

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

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

Основные факторы риска развития ЖКК при длительном приеме АСК:

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

В некоторых исследованиях в качестве фактора риска рассматривается также наличие *Helicobacter pylori*. Риск повторных ЖКК на фоне терапии АСК составляет 15% в течение года. Применение ингибиторов протонной помпы, мизопростол (синтетического аналога простагландина E<sub>2</sub>) и лечение хеликобактерной инфекции существенно снижают частоту ЖКК у пациентов с высоким риском их развития.

Интересно отметить, что замена АСК на клопидогрел (согласно существующим рекомендациям) у пациентов с анамнезом ЖКК оказалась менее эффективной и привела к большему числу повторных кровотечений, чем продолжение терапии АСК в комбинации с ингибитором протонной помпы. Возможно, эти результаты будут учтены в последующих рекомендациях, касающихся целесообразности назначения клопидогрела лицам с высоким риском ЖКК. Вместе с тем рутинное использование противоязвенных препаратов в качестве сопутствующей терапии при назначении АСК не может быть признано приемлемым у большинства пациентов.

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

более безопасных ее форм. К ним можно отнести таблетки АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, содержание которых высвобождается в тонкой кишке, не повреждая слизистую оболочку желудка. Среди них можно отметить препарат Тромбо АСС, выпускаемый в таблетках по 50 и 100 мг (Lannacher, Австрия), который давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себя при длительной терапии ССЗ.

### Заключение

История применения АСК насчитывает более 110 лет, но и на сегодняшний день она остается одним из наиболее востребованных антитромботических препаратов. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смерти у различных групп пациентов высокого риска подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и метаанализов. Появление новых классов антитромботических препаратов не заменяет, а скорее дополняет лечение АСК. Получены доказательства большей эффективности комбинаций антитромботических препаратов по сравнению с монотерапией АСК у некоторых групп высокого риска. Вместе с тем необходимость проведения длительной антитромботической терапии диктует требования к ее безопасности, что особенно касается назначения АСК. Существует несколько подходов, позволяющих существенно уменьшить частоту развития побочных эффектов и обеспечить длительный прием АСК. Прежде всего это использование минимальной дозы препарата (в том числе и при его назначении в комбинациях), что доказало свою эффективность при той или иной клинической ситуации. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75-100 мг/сут. При назначении АСК у каждого конкретного пациента необходимо соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. Ингибиторы протонной помпы и мизопростол доказали свою эффективность в снижении частоты ЖКК у пациентов с высоким риском их развития. В то же время нельзя рекомендовать назначение этих препаратов всем больным, принимающим АСК. В этих условиях важной задачей обеспечения длительности терапии АСК является применение ее более безопасных форм, таких как, например, Тромбо АСС.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении. «Фарматека», № 12, 2009 г.



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

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

В рекомендациях Европейского общества кардиологов достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений (>3% в год) признана доза АСК 75-100 мг/сут. При неотложных клинических состояниях, таких как ОКС или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование тромбоксан А<sub>2</sub>-зависимой активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК 160 мг. Подчеркивается, что в каждой клинической ситуации во избежание возможных побочных эффектов АСК врачам желательно использовать наименьшую дозу препарата, доказавшую свою эффективность.

### Соотношение пользы и риска при первичной профилактике ССЗ

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

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

Эффект терапии АСК тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых осложнений. Это обстоятельство нужно учитывать при назначении препарата пациентам с относительно низким риском

дополнительного приема АСК будет не столь велика. В настоящее время прием АСК рекомендован пациентам с риском развития коронарных событий >1,5% в год или выше 10,0% в течение 10 лет. Эффективной при проведении первичной профилактики считается доза АСК 75-100 мг/сут.

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

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

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

### Побочные эффекты АСК

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

Наибольшую опасность представляют церебральные нарушения (геморрагический инсульт или внутричерепные кровоизлияния) и ЖКК, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам метаанализа, проведенного Международным комитетом по испытанию АТС в 2002 г., применение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, однако их абсолютное число в каждом исследовании не превышало 1 на 1 тыс. пациентов в год. Важно отметить, что прием АТС приводил

**ТРОМБО АСС**  
для вільного кровотоку

- Дози, які забезпечують ефективну профілактику в будь-якій групі пацієнтів
- Таблетки з кишечно-розчинною оболочкою, що забезпечує безпеку слизової шлунка
- Доступна вартість лікування

GEROT LANNACHER