



Гендерные особенности антитромбоцитарной терапии

По итогам конгресса
ESC, 27-31 августа,
г. Париж

Ацетилсалициловая кислота (АСК) доказала свои преимущества как средства первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Существуют ли различия во влиянии антитромбоцитарной терапии на сердечно-сосудистый риск у женщин и мужчин? Какова роль АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и есть ли специфические показания для назначения данного препарата женщинам? Этим и многим другим вопросам был посвящен доклад профессора Государственного научного центра профилактической медицины Минздравсоцразвития России (г. Москва) **Ткачевой Ольги Николаевны**, который прозвучал в рамках конгресса Европейского общества кардиологов (ESC) в августе в г. Париже (Франция).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди всех причин смертности как у мужчин, так и женщин. На сегодняшний день в структуре общей смертности частота сердечно-сосудистой смерти среди женщин уже превысила таковую среди мужской части населения (54 и 43% соответственно) (S. Allender et al., 2008). Во многих европейских странах и США наблюдается существенное увеличение показателя кардиоваскулярной смертности среди женщин. Только в США ежегодно госпитализируют около 3 млн женщин с ССЗ, из которых 500 тыс. умирают, главным образом, от инфаркта миокарда (ИМ) и нарушений мозгового кровообращения.

Принято считать, что женщины в перименопаузальном периоде практически не подвержены риску ССЗ, что связывают с кардиопротекторным действием половых гормонов, преимущественно эстрогенов. Однако в последние годы наблюдается увеличение кардиоваскулярной заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста (35-44 лет).

Результаты популяционных исследований показали, что аспирин с целью вторичной профилактики ССЗ женщины получают гораздо реже, чем мужчины (J.R. Enriquez et al., 2009). В исследовании WHIOS только 46% женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) получали аспирин (J.S. Berger et al., 2009). Недостаточное использование аспирина у женщин может быть одной из причин отсутствия положительной динамики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Система гемостаза у женщин отличается от таковой у мужчин (табл.).

Данные об эффективности и безопасности аспирина в первичной и вторичной профилактике ССЗ у женщин базируются на результатах трех ключевых клинических исследований и двух метаанализов:

- WHS (Women's Health Study, 2005);
- метаанализ рандомизированных клинических исследований аспирина в первичной профилактике кардиоваскулярных событий у женщин и мужчин (2006);
- NHS (Nurses' Health Study, 2009);
- WHIOS (Women's Health Initiative Observational Study, 2009);
- Метаанализ Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009).

В проспективное когортное исследование WHS включили около 40 тыс. женщин — медицинских работников в возрасте 45 лет и старше, у которых отсутствовали ССЗ, рак, другие серьезные заболевания (P.M. Ridker et al., 2005). В рамках сердечно-сосудистой ветви исследования исходно здоровые женщины рандомизированно получали 100 мг АСК (Аспирин Кардио, «Байер Шеринг

Фарма», Германия) через день либо плацебо. В течение 10 лет наблюдения регистрировалась частота первичных основных сосудистых событий (нефатального ИМ, нефатального инсульта, смерти от сосудистых причин). За этот период частота развития ССЗ в группах аспирина и плацебо существенно не отличалась (477 против 522 соответственно). В то же время на фоне приема аспирина на 17% снижался риск инсульта (1,11 против 1,33%; $p=0,04$), в основном за счет относительного снижения частоты ишемического инсульта на 24% (0,85 против 1,11%; $p=0,009$). Максимальная польза от приема аспирина отмечалась у женщин в возрасте 65 лет и старше ($n=4097$; 10%), на долю которых приходилось до одной трети всех сердечно-сосудистых событий. Среди женщин 65 лет и старше аспирин достоверно снижал вероятность развития основных сосудистых событий (-26%; $p=0,008$), ишемического инсульта (-30%; $p=0,05$) и ИМ (-34%; $p=0,04$).

Без сомнения, назначение аспирина пожилым женщинам для первичной профилактики ССЗ является экономически целесообразным (W.B. Hillegass, T.A. Dogman, 2007). Экономически оправдано назначение АСК женщинам в возрасте ≥ 65 лет с высоким кардиоваскулярным риском и женщинам в возрасте ≥ 75 лет с умеренным риском (M. Pignone et al., 2007).

Эффективность аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у женщин и мужчин с ССЗ изучалась в 5 больших рандомизированных клинических исследованиях, в которых приняли участие 44 114 мужчин и 51 342 женщины. Метаанализ этих исследований (J.S. Berger et al., 2006) показал, что аспирин достоверно снижает риск ИМ преимущественно у мужчин (-32%), при этом риск инсульта снижается в основном у женщин (-24%). Таким образом, аспирин у мужчин и женщин уменьшает риск кардиоваскулярных событий по-разному: у женщин за счет снижения риска инсульта, у мужчин за счет уменьшения риска ИМ. Причины таких гендерных различий в действии АСК пока не известны.

NHS — проспективное исследование с участием 87 678 медицинских сестер в возрасте 34-65 лет, принимавших аспирин. В течение 6-летнего периода наблюдения отмечено снижение риска ССЗ на 38% (A.T. Chan, J.E. Manson et al., 2007). После 24 лет наблюдения за участницами исследования было показано, что прием аспирина на 25% уменьшает риск смерти от всех причин и на 32% — риск острого ИМ. Значимые преимущества аспирина отмечены у пожилых женщин и у пациенток с факторами риска ССЗ.

В наблюдательное исследование WHIOS включили 8928 женщин в периоде постменопаузы с сосудистыми событиями в анамнезе (J.S. Berger et al., 2009). Исследователи проанализировали влияние приема аспирина в дозе 81 или 325 мг/сут на сердечно-сосудистые исходы. При проведении многофакторного анализа было показано, что применение аспирина ассоциировалось со снижением риска смерти от всех причин (относительный риск — ОР — 0,86) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,75). Однако снижение риска всех сердечно-сосудистых событий (фатальных и нефатальных) у женщин, принимавших аспирин, оказалось недостоверным.

Результаты ряда клинических исследований позволяют сделать вывод, что снижение риска основных сердечно-сосудистых событий при приеме аспирина одинаково для мужчин и женщин. Это также было продемонстрировано в метаанализе АТТ, результаты которого были опубликованы в 2009 г.

В испытаниях, посвященных вторичной профилактике, терапия аспирином привела к большей абсолютной эффективности по сравнению с контролем в отношении частоты серьезных сосудистых событий: 6,7 против 8,2% в год (снижение частоты на 19%; $p<0,00001$). В группе аспирина не отмечено значимого повышения риска геморрагического инсульта, но достигнуто уменьшение риска ишемического инсульта на 22% ($p=0,04$), любого инсульта — на 19% ($p=0,002$) и основных коронарных событий на 20% ($p<0,0001$). Таким образом, результаты данного метаанализа демонстрируют, что снижение риска основных сердечно-сосудистых событий сопоставимо для мужчин и женщин при использовании одинаковых доз АСК. Поэтому дифференцированный подход к терапии аспирином не имеет оснований.

Аспирин, как правило, хорошо переносится больными, но в ряде случаев при длительном применении может сопровождаться рядом побочных реакций, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта. С целью устранения гастротоксичности компания «Байер» в 1993 г. представила новый препарат в энтеросолюбильной оболочке, хорошо известный в Украине как Аспирин Кардио. Кишечнорастворимая оболочка предназначена для защиты желудка от раздражения действующим веществом (C. Patrono, V. Collet et al., 1998). Благодаря энтеросолюбильной оболочке таблетка Аспирина Кардио проходит через желудок неповрежденной и растворяется в кишечнике, где абсорбируется активное вещество, что позволяет защитить желудок от негативного влияния АСК при длительном применении.

Мигрень

Научно доказана эффективность аспирина для лечения такого специфического заболевания, как мигрень. Известно, что риск ишемического инсульта у пациентов с мигренью с аурой увеличивается в 2,3 раза. Анализ результатов двойного слепого плацебо контролируемого исследования PHS (Physicians' Health Study) с участием 22 тыс. врачей-мужчин в возрасте 40-80 лет показал, что прием аспирина достоверно снижает частоту приступов мигрени на 20%. Аналогичные результаты были получены в ходе анализа данных исследования WHS. Около 1 тыс. женщин, принимающих участие в данном исследовании, страдали частыми приступами мигрени. Им назначали аспирин в дозе 100 мг через день ($n=525$) либо плацебо ($n=476$). Через 36 мес улучшение отметили 59,6% пациенток основной группы по сравнению с 56,4% в группе плацебо (различия недостоверны).

Аспирин в профилактике рака

Доказательство химиофилактического действия аспирина — одно из самых больших открытий последних лет. В настоящее время доказано, что прием аспирина может уменьшать риск рака толстой кишки как у женщин, так и у мужчин. Например, среди участниц исследования NHS применение препарата ассоциировалось с 29% снижением риска колоректального рака (E.K. Wei et al., 2009). Также имеются предварительные данные о профилактической роли аспирина в снижении риска рака молочной железы и эндометрия. Для определения оптимальной дозы аспирина, а также продолжительности его приема для снижения риска онкозаболеваний требуется проведение дополнительных исследований.

Заключение

1. Целесообразность назначения аспирина с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин имеет обширную доказательную базу.
2. Аспирин рекомендуется для первичной профилактики ССЗ у женщин в возрасте 65 лет и старше или моложе 65 лет с высоким риском ССЗ.
3. Целесообразность использования аспирина у женщин с установленными ССЗ не вызывает сомнений.
4. Аспирин у женщин может обеспечить дополнительные преимущества: профилактику развития преэклампсии, синдрома задержки внутриутробного развития плода, потери плода, рака молочной железы и эндометрия, уменьшение интенсивности мигрени.

Подготовила **Ольга Татаренко**

3

Таблица. Различия в системе гемостаза у мужчин и женщин

Мужчины	Женщины
Стимулирующее влияние андрогенов на тромбоцитарный рост	Активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов и снижение продукции тромбоцитов
Более высокие уровни и больший размер тромбоцитов	Повышена серотонин- и адреналин-индуцированная агрегация, реализуется при малозначимых вмешательствах
Более низкая агрегационная способность тромбоцитов	Тромбоциты связывают больше фибриногена, формируя более крупный фибриновый сгусток
	Взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки повышает уровень простациклина и снижает уровень тромбоксана
	Меньше IIb/IIIa-рецепторов, которые связываются с фибриногеном, образуя соединения между тромбоцитами и приводя к формированию тромбоцитарного тромба
Ускорен метаболизм аспирина	Выше биодоступность аспирина
	Оральные контрацептивы могут стимулировать метаболизм аспирина