

Антиагрегантная терапия: место аспирина в низких дозах в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

 О.А. Кисляк

Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти в индустриально развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения от ССЗ ежегодно умирает 17 млн. человек, что составляет не менее 1/3 всех смертей. К 2020 г. **ишемическая болезнь сердца (ИБС)** и инсульты станут ведущими причинами смерти и инвалидности во всем мире, причем смертность от ИБС достигнет 20 млн. человек в год. Именно поэтому борьба с ССЗ и их причинами является основной задачей кардиологии XXI века. Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность может оказать не только внедрение в практику высокоэффективных лечебных технологий и новых медикаментозных препаратов для лечения ССЗ, но и, прежде всего, мероприятия первичной и вторичной профилактики, нацеленные на непосредственные причины развития патологических процессов в артериях.

Как известно, морфологическим субстратом ИБС и ряда других ССЗ является **атеросклероз**. Патогенез атеросклероза, лежащего в основе артериальной патологии, включает в себя повреждение эндотелия различными факторами с развитием воспаления, клеточной пролиферации и последующее формирование фиброзной бляшки. Участие в этих процессах многочисленных факторов (моноцитов, тромбоцитов, медиаторов воспаления, цитокинов, факторов роста, гладкомышечных клеток, фибробластов, липидов) делает их много-

гранными и зависящими от разнообразных генетических особенностей и воздействий внешней среды.

Современные представления о патофизиологии атеросклероза привели к пониманию важной роли целого ряда факторов в формировании атеросклеротического процесса в артериях и возникновении атеротромбоза. Концепция **факторов риска (ФР)** ССЗ базируется, с одной стороны, на результатах фундаментальных исследований атеросклероза как патологического состояния, а с другой стороны, на тех заключениях, которые были сделаны по итогам проспективных популяционных и клинических рандомизированных исследований. Эта концепция в настоящее время позволила, используя различные алгоритмы для прогноза рисков, применять разные стратегии профилактики атеросклероза (популяционную и в группах высокого риска) с целью максимально возможного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что борьба с ФР играет важнейшую роль как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ.

К **факторам риска ССЗ** относятся особенности образа жизни (употребление богатой насыщенными жирами пищи, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность), биохимические и физиологические параметры (повышенное артериальное давление, дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет, ожирение,

тромбогенные факторы) и индивидуальные характеристики (возраст, пол, семейный анамнез). Значение многих ФР, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, сахарный диабет и др., для определения прогноза сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в настоящее время подтверждено результатами многочисленных проспективных исследований в больших популяционных группах. Известно, что три основных фактора (дислипидемия, курение и артериальная гипертензия) и их сочетания ответственны за более чем 3/4 всех случаев ССЗ в мире.

Важную роль в патогенезе ССЗ и их осложнений играет состояние первичного и вторичного **гемостаза**, противосвертывающей системы и фибринолиза. Это связано с тем, что основные осложнения атеросклеротических заболеваний (инфаркт миокарда и инсульт) напрямую связаны с процессами тромбообразования. Наибольшее значение для осуществления профилактики ССЗ имеет состояние первичного гемостаза.

Основные этапы первичного гемостаза

Тромбоциты не только играют важнейшую роль в инициации первичного гемостаза, но и ответственны за возникновение патологического тромбоза, особенно в артериальной системе, в местах повреждения эндотелия или разрывов атероматозных бляшек.

В физиологических условиях тромбоциты свободно циркулируют в сосудистом русле, значимо не взаимодействуя с другими клетками. При повреждении сосудистой стенки активность тромбоцитов быстро изменяется, что (в зависимости от выраженности тромбоцитарных реакций и функциональной способности регуляторных механизмов) либо обеспечивает адекватный гемостатический ответ на повреждение, либо приводит к развитию жизнеугрожающего тромбоза. Роль тромбоцитов в

возникновении артериального тромбоза определяется 5 процессами: адгезией, активацией, секрецией, агрегацией и влиянием на коагуляционный гемостаз.

Первым этапом инициации тромбообразования служит **адгезия**, которая регулируется специфическими поверхностными рецепторами на тромбоцитах — они связываются с адгезивными белками, находящимися в основном в сосудистой стенке. Важнейшими медиаторами адгезии являются коллаген и фактор Виллебранда, которые соединяются с гликопротеиновыми (GP) рецепторами тромбоцитов Ia/IIa и Ib/IX. При значительном повреждении фактор Виллебранда может также соединяться с GP-рецептором IIb/IIIa.

Вслед за адгезией возникает **активация** тромбоцитов, которая регулируется различными активаторами, часть из которых высвобождается из самих тромбоцитов. Активаторы связываются с гликопротеинами и иницируют различные пути агрегации, важнейшими из которых считаются мобилизация кальция в сочетании с экспрессией GP-рецепторов IIb/IIIa и усиление продукции тромбоксана A_2 . Активация тромбоцитов включает в себя также изменение их формы и способности присоединяться к сосудистой стенке и взаимодействовать с другими клетками (в частности с лейкоцитами).

Процесс активации тесно связан с **секрецией** медиаторов из плотных гранул и α -гранул. Плотные гранулы содержат аденозиндифосфат (АДФ), серотонин и кальций, каждый из которых является важным медиатором агрегации, а α -гранулы представляют собой депо белковых медиаторов гемостаза (фибриногена, фактора Виллебранда и гликопротеинов).

На этапах адгезии, активации и секреции тромбоциты подготавливаются к **агрегации** и “прикрывают” место повреждения, создавая базу для будущего образования тромба. Важнейшими элементами процес-

Таблица 1. Антитромбоцитарные препараты

Класс препаратов	Механизм действия	Препарат	Режим применения
АСК в низких дозах	Влияние на циклооксигеназу и подавление выработки тромбоксана A_2	Аспирин	Перорально 50–325 мг/сут
Антагонисты АДФ-рецепторов	Подавляют АДФ-агрегацию тромбоцитов	Клопидогрел Тиклопидин	Перорально 75 мг/сут (300 мг/сут при остром коронарном синдроме) Перорально 250 мг/сут
Блокаторы GP-рецепторов $Pb/IIIa$	Ингибируют агрегацию тромбоцитов путем блокады GP-рецепторов $Pb/IIIa$	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан	Внутривенно в условиях специализированного отделения, дозы значительно варьируют
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Ингибируют фосфодиэстеразу, повышают продукцию простаглицлина, снижают агрегацию тромбоцитов	Дипиридамол	Перорально 75–100 мг 4 раза в день

са агрегации являются возникновение связи фибриногена с GP-рецепторами $Pb/IIIa$ и влияние тромбоксана A_2 .

Препараты для антиагрегантной терапии

Существующие в настоящее время антиагрегантные препараты подразделяются на 4 основные группы: это **ацетилсалициловая кислота** (АСК) в низких дозах, антагонисты АДФ-рецепторов, блокаторы GP-рецепторов $Pb/IIIa$ и ингибиторы фосфодиэстеразы, механизмы действия которых существенно различаются (табл. 1).

АСК (аспирин) в низких дозах необратимо ацетирует циклооксигеназу (ЦОГ), нарушая синтез простаглицлинов и тромбоксана A_2 , вследствие этого тормозится агрегация тромбоцитов в ответ на АДФ, коллаген и другие стимуляторы агрегации. Так как АСК в большей степени ингибирует активность ЦОГ-1 (которая в основном находится в тромбоцитах), чем ЦОГ-2 (которая активируется в тканях при воспалении), аспирин способен тормозить агрегацию тромбоцитов в меньших дозах, чем требуется для противовоспалительного действия. АСК в дозе 100 мг снижает продукцию тромбоксана A_2 на 80%. После приема внутрь аспирин быстро абсорбиру-

ется в желудке и двенадцатиперстной кишке, создавая пиковую концентрацию в сыворотке крови через 15–20 мин и подавляя агрегацию тромбоцитов через 40–60 мин. Антитромбоцитарный эффект аспирина развивается даже до того, как АСК начинает определяться в периферической крови, за счет влияния на тромбоциты в портальной системе. Несмотря на то что концентрация АСК в плазме быстро снижается (период полувыведения составляет около 20 мин), антиагрегантный эффект сохраняется в течение всей жизни тромбоцитов (7 ± 2 дня) благодаря необратимой инактивации ЦОГ-1. Так как в течение суток замещается 10% циркулирующих тромбоцитов, способность тромбоцитов к агрегации восстанавливается (до уровня $\geq 50\%$ от исходного) через 5–6 дней.

Антагонисты АДФ-рецепторов, к которым относятся тиклопидин и клопидогрел, необратимо и селективно связываются с АДФ-рецепторами. В результате подавляется активация тромбоцитов на ранних стадиях, нарушается агрегация в ответ на АДФ, помимо этого снижается способность к активации GP-рецепторов $Pb/IIIa$. Тиклопидин является слабым дозозависимым антиагрегантом. После всасывания тиклопидин быстро метаболизируется в печени с образованием нескольких метаболи-

тов, непосредственно ингибирующих агрегацию тромбоцитов. При приеме стандартных доз его эффект начинает проявляться в первые 24–48 ч, а максимум действия достигается через 3–6 дней. Антиагрегантный эффект сохраняется в течение 72 ч после последнего приема препарата.

Клопидогрел является во много раз более сильным антиагрегантом, чем тиклопидин. Он селективно ингибирует АДФ-рецептор, тормозит мобилизацию внутриклеточного кальция и активацию GР-рецепторов Пб/Ша. Сам клопидогрел не обладает антиагрегантной активностью, но интенсивно метаболизируется в печени, образуя активный метаболит. Антиагрегантный эффект проявляется уже в первые сутки, а его выраженность стабилизируется через 3–7 дней, когда АДФ-агрегация подавляется на 40–60%. Полное удаление активного вещества из циркуляции наблюдается через 5 дней.

Дипиридамол подавляет агрегацию тромбоцитов за счет влияния на фосфодиэстеразу, в результате чего повышается уровень циклического аденозинмонофосфата и продукция простагландина I₂ (простациклина), обладающего вазодилатирующим и антиагрегантным действием. Период полувыведения дипиридамола составляет 10 ч, в связи с чем его необходимо назначать не менее 2 раз в сутки. Эффективность препарата при монотерапии низкая.

Блокаторы GР-рецепторов Пб/Ша представляют собой антитела, а также белковые и небелковые молекулы, обладающие структурным сходством с фибриногеном и другими циркулирующими лигандами, активирующими агрегацию. Абциксимаб, эптифибатид и тирофибан вводятся внутривенно, быстро связываются с GР-рецепторами Пб/Ша и вызывают кратковременное (не более суток), но значительное подавление агрегации.

Преимущества аспирина перед другими антиагрегантами

Аспирин в низких дозах обладает рядом существенных преимуществ по сравнению с другими антиагрегантами. Прежде всего, аспирин является значительно более мощным ингибитором агрегации, чем тиклопидин и дипиридамо

л, и может с успехом применяться в виде монотерапии. Важным свойством аспирина служит скорость наступления эффекта, по которой он значительно опережает антагонисты АДФ-рецепторов, в частности клопидогрел. Влияние на агрегацию после последнего приема у аспирина сохраняется несколько дольше, чем у антагонистов АДФ-рецепторов, и значительно дольше, чем у блокаторов GР-рецепторов Пб/Ша. Простой пероральный путь приема аспирина дает ему важные преимущества перед блокаторами GР-рецепторов Пб/Ша, использование которых возможно лишь в специализированном отделении.

По результатам ряда исследований, при сочетании терапии клопидогрелом с липофильными статинами (например, аторвастатином или симвастатином, особенно в высоких дозах), назначение которых показано в аналогичных клинических ситуациях (ИБС и другие ССЗ), антиагрегантные эффекты клопидогрела практически полностью нивелируются. В отличие от клопидогрела аспирин не метаболизируется в печени с участием системы цитохрома р450, поэтому риск подавления его антиагрегантной активности при одновременном использовании других препаратов минимален. В то же время показано, что назначение АСК и статинов (правастатина) значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий. Вероятность того, что имеется синергизм действия этих препаратов (в том числе в отношении эндотелиальной функции) составляет 92%.

Дополнительным положительным свойством АСК служит ее влияние даже в низ-

ких дозах на ЦОГ-2, что может существенно снизить уровень С-реактивного белка в крови и предотвратить подавление выработки эндотелием окиси азота. Имеются данные о том, что при лечении аспирином в низких дозах улучшается эндотелиальная функция (особенно у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом), подавляется пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и замедляется рост атеросклеротических бляшек.

Аспирин в низких дозах хорошо переносится и обладает благоприятным профилем безопасности. Среди **нежелательных эффектов** (НЭ) АСК наибольшее значение имеют геморрагические осложнения — прежде всего, возможность возникновения геморрагического инсульта у пациентов с высоким риском ССЗ. В то же время необходимо отметить, что в исследовании CAPRIE при сравнении НЭ терапии клопидогрелом и аспирином в низких дозах не было выявлено достоверных различий по частоте возникновения геморрагического инсульта. Лечение блокаторами GР-рецепторов Пб/Ппа также ассоциировано с геморрагическими осложнениями. Кроме того, при лечении этими препаратами, как правило, требуется сопутствующая терапия гепарином и АСК, что достоверно увеличивает риск кровотечений по сравнению с монотерапией АСК. Введение блокаторов GР-рецепторов Пб/Ппа ассоциировано с тромбоцитопенией, что, с одной стороны, увеличивает риск кровоточивости, а с другой стороны, приводит к последующей активации тромбоцитов. Что касается таких НЭ, как кожная сыпь и диарея, то при лечении аспирином они возникают значительно реже, чем при использовании антагонистов АДФ-рецепторов. Наихудший профиль безопасности имеет тиклопидин, при лечении которым НЭ возникают в 10–15% случаев, причем особую угрозу представляют его гематологические НЭ: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцито-

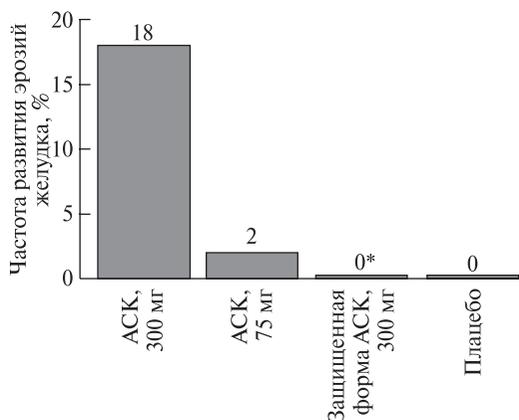


Рис. 1. Риск развития эрозий желудка через 5 дней от начала лечения при использовании различных форм АСК. * — различия по сравнению с другими формами АСК достоверны, $p = 0,003$.

пения и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Лечение АСК лимитируется НЭ со стороны **желудочно-кишечного тракта** (ЖКТ): эрозиями слизистой оболочки, болями в эпигастральной области, диспептическими симптомами. Эти НЭ реже встречаются при приеме малых доз АСК, а также ее кишечнорастворимой защищенной формы (рис. 1). Преимущества кишечнорастворимой защищенной формы АСК (Аспирин Кардио) обусловлены покрытием таблеток защитной оболочкой, которая обеспечивает всасывание препарата в щелочной среде тонкого кишечника. В проспективном исследовании, включавшем 2739 больных, было показано, что частота НЭ со стороны ЖКТ при лечении Аспирином Кардио была значительно меньше, чем при лечении АСК. Переход с обычной АСК на Аспирин Кардио уменьшил риск симптомов со стороны ЖКТ на 60%, а через 1 год терапии Аспирином Кардио он стал сопоставимым с риском у больных, получавших Аспирин Кардио с начала наблюдения.

Безусловным преимуществом АСК служит низкая стоимость препарата по срав-

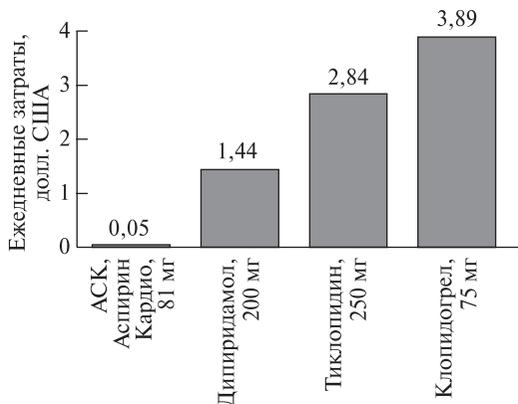


Рис. 2. Ежедневные затраты на антиагрегантную терапию различными препаратами (по данным сайта www.drugstore.com на 10.02.2006).

нению с другими антиагрегантами. Ежедневные затраты на антиагрегантную терапию при использовании Аспирина Кардио составляют только 0,05 долл. США, в то время как использование других препаратов (дипиридамола, тиклопидина и клопидогрела) значительно повышает стоимость лечения (рис. 2). У пациентов с 10% риском стоимость предотвращения одного коронарного события в течение 5 лет с помощью клопидогрела оказалась в 17 раз выше, чем при приеме АСК в низких дозах.

Таблица 2. Снижение сердечно-сосудистой смертности при использовании антитромбоцитарных препаратов по данным Antithrombotic Trialists' Collaboration

Категория пациентов	Число предотвращенных смертей на 1000 пролеченных пациентов	Достоверность, P
Перенесенный ИМ	14	0,0006
Острый ИМ	23	<0,0001
Перенесенный инсульт или ТИА	7	0,04
Острый инсульт	5	0,05

Добавление клопидогрела к терапии АСК практически не улучшает прогноз, но увеличивает стоимость лечения.

Роль аспирина в первичной и вторичной профилактике ССЗ

Аспирин является наиболее изученным антитромбоцитарным препаратом. Значительное число исследований по первичной и вторичной профилактике ССЗ, проведенных с использованием аспирина, позволяет с уверенностью говорить о его эффективности у пациентов с **инфарктом миокарда (ИМ)**, нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией, **транзиторными ишемическими атаками (ТИА)**, ишемическим инсультом, а также у пациентов без ССЗ с высоким или низким риском.

Наибольшая польза от применения аспирина выявлена у пациентов с установленными ССЗ, что делает его незаменимым препаратом для **вторичной профилактики**. Роль аспирина во вторичной профилактике ССЗ изучалась в многочисленных исследованиях. Анализ этих исследований не оставляет сомнений в эффективности антитромбоцитарной терапии аспирином для профилактики сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с перенесенным ИМ, острым ИМ, перенесенным инсультом или ТИА, а также острым инсультом (табл. 2). Суммарное снижение сердечно-сосудистой смертности при применении антитромбоцитарной терапии составляет 15% ($p < 0,0001$), в связи с этим сделано заключение, что антиагреганты должны назначаться всем пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых событий на постоянной основе и на длительный срок. В этом же исследовании было продемонстрировано, что риск серьезных кровотечений у пациентов с ИМ на фоне терапии антиагрегантами не увеличивается. Это позволяет говорить о том, что у пациентов с ИМ выгода от использования антитромбоцитар-

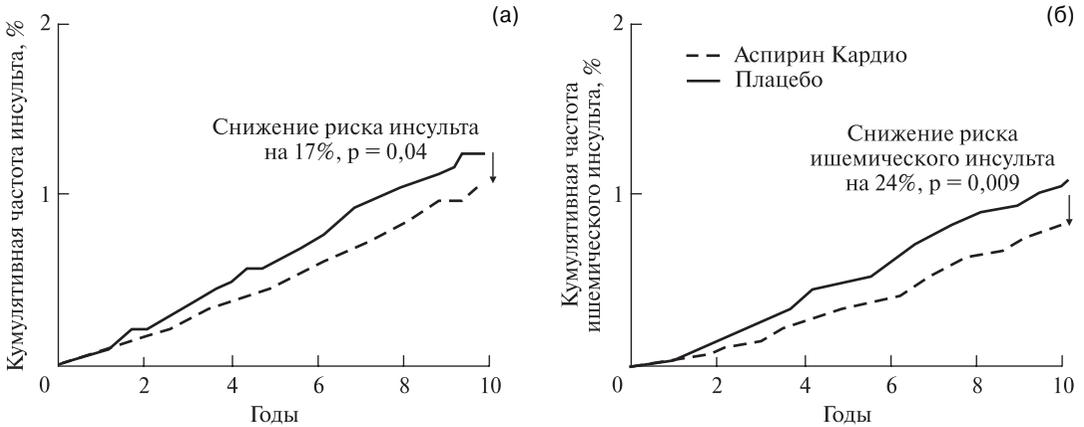


Рис. 3. Снижение риска инсульта (а) и ишемического инсульта (б) при применении Аспирина Кардио в исследовании WHS.

ных препаратов значимо больше, чем потенциальный риск возникновения кровотечений.

Большой интерес представляет и влияние терапии аспирином на возникновение сердечно-сосудистых событий у пациентов в других группах высокого риска (стабильная стенокардия, заболевания периферических артерий, сахарный диабет). Было обнаружено, в частности, что у пациентов со стабильной стенокардией лечение аспирином в низких дозах достоверно снижает риск всех сердечно-сосудистых событий, ИМ, инсульта и смертности, в связи с чем аспирин показан всем таким пациентам (в отсутствие противопоказаний).

Сравнение эффективности монотерапии аспирином и других режимов антиагрегантной терапии показало, что дипиридамолом (как в виде монотерапии, так и при добавлении к АСК) не приводил к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых событий, а антагонисты АДФ-рецепторов достоверно снижали частоту сердечно-сосудистых событий, но не сердечно-сосудистую смертность. Кроме того, добавление клопидогрела к терапии аспирином повышало риск серьезных кровотечений на 38% ($p = 0,001$). Лечение блокаторами GP-рецепторов Пв/IIIa в сочетании с

аспирином также позволяло уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий, но не снижало сердечно-сосудистую смертность.

Имеются безусловные доказательства того, что лечение АСК в низких дозах обладает высокой эффективностью и при **первичной профилактике ССЗ**, в то время как возможности других антиагрегантов (в частности клопидогрела) в этой области изучены недостаточно. Польза от использования АСК была продемонстрирована у различных категорий людей: как у практически здоровых мужчин и женщин, так и у пациентов с факторами риска. По данным метаанализа 5 клинических исследований по первичной профилактике ССЗ (British Doctors' Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Physicians' Health Study, Primary Prevention Project, Thrombosis Prevention Trial) применение АСК в низких дозах значительно снизило риск первого нефатального ИМ – на 32% ($p = 0,001$). При этом, однако, не было выявлено достоверного снижения риска инсульта, хотя во всех 5 исследованиях частота возникновения инсульта была ниже ожидаемой.

В метаанализе данных крупного исследования Women's Health Study (Исследование здоровья женщин, WHS) было показано, что в группе, получавшей АСК в низ-

ких дозах ($n = 47293$), в сравнении с группой плацебо ($n = 45580$) риск первого нефатального ИМ был ниже на 24%, риск развития ИБС – на 23%, а риск развития всех ССЗ – на 15% ($p = 0,001$ для всех рисков). Важность результатов исследования WHS заключается, прежде всего, в том, что оно впервые показало, что использование АСК в низких дозах, ранее считавшееся полезным в основном у мужчин, следует признать полезным при первичной профилактике ССЗ и у женщин, особенно в возрасте ≥ 65 лет. Кроме того, в исследовании WHS продемонстрировано, что применение АСК в низких дозах (Аспирин Кардио) у женщин ≥ 45 лет достоверно снижает не только риск коронарных событий, но и риск инсульта, особенно ишемического (рис. 3). Это особенно важно в связи с тем, что у женщин доля инсультов и инфарктов миокарда среди всех ССЗ значительно больше, чем у мужчин. Кроме того, смертность от первого инсульта у женщин выше, чем у мужчин (16 и 8%).

Таким образом, можно считать доказанным, что у практически здоровых людей, особенно у лиц, чей индивидуальный 10-летний риск первого коронарного события $\geq 10\%$, польза от применения АСК в низких дозах значительно перевешивает любые другие риски.

Современные международные рекомендации по применению антиагрегантов

Понимание необходимости использования антиагрегантов, которая подтверждена в различных исследованиях, привело к тому, что все современные рекомендации предлагают алгоритмы назначения антитромбоцитарных препаратов в различных клинических ситуациях с учетом существующих представлений о классах и уровнях доказательности.

Классы доказательности:

I – свидетельства или общее согласие с тем, что лечение полезно/эффективно;

II – разноречивые свидетельства и/или мнения о полезности/эффективности лечения;

IIa – большинство свидетельств и мнений за полезность/эффективность лечения;

IIb – большинство свидетельств и мнений против полезности/эффективности лечения;

III – свидетельства или общее согласие с тем, что лечение не является полезным и эффективным.

Уровни доказательности:

A – данные получены в крупных рандомизированных клинических исследованиях или в метаанализах;

B – данные получены в небольших рандомизированных или нерандомизированных исследованиях;

C – мнение получено в результате соглашения экспертов.

Безусловным лидером во всех рекомендациях является АСК в низких дозах.

Для лечения пациентов со **стабильной стенокардией** (Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по стабильной стенокардии, 2006; Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2004) в качестве препарата выбора предлагается использовать аспирин в дозе 75–150 мг/сут (класс IA). Клопидогрел рекомендуется использовать только в качестве альтернативы при непереносимости аспирина (класс IC).

Антиагрегантную терапию у пациентов с **острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST** (Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению ОКС без подъема сегмента ST, 2007; Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению ОКС без подъема сегмента ST, 2006) предлагается проводить разными группами антитромбоцитарных препаратов, однако основную

роль продолжает играть аспирин. Лечение аспирином в дозе 160–325 мг/сут с последующей поддерживающей терапией в дозе 75–100 мг/сут рекомендуется всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии явных противопоказаний (класс IA). Одновременно показано назначение клопидогрела в дозе 300 мг/сут с последующей поддерживающей терапией в дозе 75 мг/сут (класс IA). Замена аспирина при его непереносимости клопидогрелом менее желательна (класс IB). У пациентов с высоким риском (особенно у пациентов с высоким уровнем тропонинов, депрессией сегмента ST или сахарным диабетом) в дополнение к пероральной антитромбоцитарной терапии рекомендуется использовать блокаторы GP-рецепторов IIb/IIIa (класс IIa-A).

При **инфаркте миокарда** (Рекомендации ЕОК по острому инфаркту миокарда, 2003) в острой фазе необходимо использование аспирина в дозе 150–325 мг/сут (класс IA). Для вторичной профилактики назначается аспирин в дозе 75–100 мг/сут (класс IA), а при его непереносимости – клопидогрел в дозе 75 мг/сут (класс IIb-C; есть тенденция к повышению класса доказательности, пока не зафиксированная в рекомендациях). Предлагается также использовать блокаторы GP-рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб).

Уточнена роль антиагрегантов при **чрескожных коронарных вмешательствах** (ЧКВ) (Рекомендации ЕОК по чрескожным коронарным вмешательствам, 2005). Стандартной терапией при стабильной стенокардии перед ЧКВ считается комбинация аспирина и клопидогрела (класс IA). Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST перед ЧКВ также рекомендуется аспирин и клопидогрел (класс IA), а во время процедуры – блокаторы GP-рецепторов IIb/IIIa (класс IA). При ОКС с подъемом сегмента ST определено рекомендуются только аспирин и блокаторы GP-рецепторов IIb/IIIa (класс IA) с возможным добавлением клопидогрела.

Таблица 3. Рекомендации по использованию антиагрегантов в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Препараты
Первичная профилактика	
Артериальная гипертензия (пациенты старше 50 лет)	Аспирин
Пациенты с высоким риском (>10% по системе SCORE)	Аспирин
Вторичная профилактика	
Сахарный диабет	Аспирин, аспирин + клопидогрел
Инсульт, ТИА	Аспирин (при непереносимости – клопидогрел) + дипиридамол
Болезни клапанов сердца (у пациентов с тромбоэмболиями)	Аспирин в сочетании с антикоагулянтами
Мерцательная аритмия	Аспирин или аспирин в сочетании с антикоагулянтами

Первостепенная роль отводится аспирину и в рекомендациях по использованию антитромбоцитарных препаратов в других клинических ситуациях, помимо ИБС (табл. 3).

Единственным антиагрегантом, рекомендуемым к использованию для **первичной профилактики**, является аспирин в низких дозах (Рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ в клинической практике, 2007; Рекомендации Европейского общества артериальной гипертензии и ЕОК по артериальной гипертензии, 2007). Его предлагается использовать у всех пациентов с риском по системе SCORE >10%, а также у всех пациентов с артериальной гипертензией старше 50 лет при условии ее контроля.

Для **вторичной профилактики** пациентам с **сахарным диабетом** и ССЗ рекомендуется аспирин или аспирин в сочетании с клопидогрелом (Рекомендации ЕОК по диабету, предиабету и ССЗ, 2007), а пациентам с

инсультом или ТИА показано назначение аспирина в сочетании с дипиридамолом (клопидогрел может быть рекомендован только при непереносимости аспирина).

При **мерцательной аритмии** (Рекомендации ЕОК по мерцательной аритмии, 2006) у пациентов без факторов риска или при противопоказаниях к применению антикоагулянтов рекомендуется аспирин, а у пациентов с высоким риском — аспирин в сочетании с антикоагулянтами.

У больных с **клапанными пороками сердца** (Рекомендации ЕОК по клапанным порокам сердца, 2007) назначение аспирина предлагается, если имеется сочетание с другими ССЗ, а также при развитии тромбоэмболических осложнений на фоне адекватных значений международного нормализованного отношения.

Таким образом, несмотря на весь арсенал антитромбоцитарных препаратов, которые предлагаются к применению для

контроля тромбоцитарно-сосудистого гомостаза, аспирин в низких дозах был и остается “золотым стандартом” антиагрегантной терапии и при первичной, и при вторичной профилактике ССЗ.

Рекомендуемая литература

Аверков О.В. Тиклопидин и клопидогрель — есть ли поводы для противостояния // Клиническая фармакология, тер. 2007. № 1. С. 33–40.

Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // Клиническая фармакология, тер. 2004. № 3. С. 40–43.

Antithrombotic Therapy / Ed. by Becker R.C. et al. N.Y.: Professional Communications Inc., 2006.

ESC Guidelines Desk Reference. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

Guidelines for Antithrombotic Therapy / Ed. by Hirsh J. 5th ed. N.Y.: BC Decker Inc., 2005.



АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию журналов “Лечебное дело”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” — 60 руб., на один номер — 30 руб.
Подписной индекс 20832.