

М.Ю. Гиляров
Кафедра профилактической
и неотложной кардиологии
ММА им. И.М. Сеченова

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: НЕСТАРЕЮЩИЙ ВЕТЕРАН

Контакты: Михаил Юрьевич Гиляров gilarov@rambler.ru

Ацетилсалициловая кислота (АСК) в настоящее время остается наиболее широко применяемым антиагрегантом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждены многочисленными контролируемыми исследованиями и метаанализами практически у всех групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В то же время остается открытым вопрос определения оптимальной дозы АСК для лечения и профилактики различной сердечно-сосудистой патологии. На сегодняшний день АСК является единственным антиагрегантным препаратом, рекомендованным для лечения ишемического инсульта. Также АСК эффективна в качестве средства вторичной профилактики у лиц, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Назначение АСК в качестве средства лечения и профилактики эффективно при всех формах ишемической болезни сердца. Наиболее выраженный эффект наблюдается при назначении АСК у пациентов с нестабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*, а также у больных с трансмуральным инфарктом миокарда. Обязательным является использование АСК и у пациентов, которым планируется проведение ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий. АСК является препаратом выбора также у пациентов с атеросклерозом периферических артерий. На основании имеющихся результатов исследований по первичной профилактике Европейское общество кардиологов рекомендовало прием аспирина пациентам, у которых ежегодный риск развития коронарных событий составляет 1,5% и более. В то же время назначение аспирина лицам с риском развития ИБС <1% нецелесообразно. При отсутствии противопоказаний АСК должна быть назначена практически любому пациенту с повышенным риском развития сердечно-сосудистых или тромботических осложнений.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, вторичная профилактика, ишемический инсульт, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда

ACETYLSALICYLIC ACID: NON-AGING VETERAN

M.Yu. Gilyarov

Department of Preventive and Emergency Cardiology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Today acetylsalicylic acid (ASA) remains the most widely used antiaggregant the clinical efficacy and safety of which has been confirmed by numerous controlled studies and meta-analyses in virtually all groups of patients with cardiovascular diseases. At the same time, what optimum dose of ASA is required to treat and prevent various cardiovascular diseases remains open. ASA is currently the only antiaggregant recommended for the treatment of ischemic stroke. It is also effective as an agent of secondary prevention in persons who have sustained stroke or transient ischemic attack. ASA is a beneficial drug for the treatment and prevention of all forms of coronary heart disease (CHD). The most pronounced effect of ASA is observed when used in patients with unstable angina pectoris and acute coronary syndrome with *ST*-segment elevation and in those with transmural myocardial infarction. The use of ASA is compulsory in patients to be to undergo angioplasty and/or coronary stenting. ASA is the drug of choice in treating patients with peripheral arterial atherosclerosis. Based on the available results of the studies dealing with primary prevention, the European Society of Cardiology has recommended that aspirin be given to patients in whom the annual risk of coronary events is 1.5% or more. At the same time it is inadvisable to prescribe aspirin to persons at $\leq 1\%$ risk for CHD. ASA should be currently prescribed to practically any patient at risk for cardiovascular or thrombotic events if there are no contraindications.

Key words: acetylsalicylic acid, primary prevention, secondary prevention, ischemic stroke, coronary heart disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction

Введение

Медицина как одна из древнейших отраслей человеческого знания за годы своего развития прошла самые различные этапы. Менялись теории, методы, появлялись новые лекарства, которые считались чудодейственными, но со временем многие из них исчезали из клини-

ческой практики, подобно ипекакуане или порошку черных тараканов, который еще в начале XX в. вполне серьезно рекомендовался в качестве мочегонного средства. Однако есть несколько лекарств, которые на протяжении многих лет, а то и столетий остаются в арсенале врача. Такие препараты, как нитроглицерин, сердечные

гликозиды и ацетилсалициловая кислота (АСК), остаются востребованными в течение длительного времени с момента их изобретения. Конечно, за это время существенно изменились показания к их назначению, какие-то из них ушли в прошлое, но появились и новые. АСК — яркий тому пример.

История этого препарата уходит корнями в глубокую древность. Еще Гиппократ и Диоскорид назначали своим пациентам экстракт листьев и коры ивы, содержащий алкалоид салицин, в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства. В 1832 г. из салицина была выделена салициловая кислота, в 1897 г. Феликс Хоффманн синтезировал АСК, а в 1899 г. компания «Байер» выпустила препарат аспирин на рынок и он начал свое победное шествие по всему миру. Изначально АСК использовалась в качестве противовоспалительного препарата, но в середине XX в. американский врач Лоуренс Крейвен обратил внимание на то, что у мужчин, принимавших аспирин, снижается частота приступов стенокардии. Механизм этого эффекта долго оставался непонятным, пока не была открыта система простагландин/тромбоксан и не была выявлена ее роль в работе тромбоцитарного звена гемостаза. В 1982 г. британский фармаколог Джон Вейн получил Нобелевскую премию за объяснение механизмов действия аспирина за счет его влияния на синтез простагландинов. АСК стала настолько широко использоваться для профилактики тромбоцитарных осложнений, лежащих в основе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что на сегодняшний день уже трудно сказать, что больше привлекает врачей — ее противовоспалительный или антиагрегационный эффект.

Фармакодинамика

В 1971 г. Вейн с сотрудниками разработали гипотезу, обеспечившую прорыв в понимании механизма действия АСК. Они предположили, что АСК и аналогичные родственные вещества ингибируют синтез простагландинов. Smith и Willis в том же году показали, что АСК ингибирует синтез простагландинов в тромбоцитах, таким образом объяснив ее антиагрегационное действие [1–3].

В дальнейшем было выяснено, что АСК избирательно и необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ; PGH-синтазу) — широко распространенный связанный с мембранами фермент, действующий как катализатор биосинтеза простагландинов и других эйкозаноидов. Ингибирование происходит за счет ацетилирования серинового остатка фермента, что ведет к блокированию доступа арахидоновой кислоты к каталитическому центру ЦОГ (см. схему).

Снижение активности ЦОГ приводит к уменьшению концентрации тромбоксана $A_2(TXA_2)$ в тромбоцитах. Основное действие TXA_2 оказывает во второй фазе агрегации тромбоцитов, которая характеризуется высвобождением медиаторов тромбоцитов (таких как серотонин, аденозин дифосфат и различные тромбоцитарные факторы). Это делает возможным слипание и агрегацию тромбоцитов, а затем их аутокаталитическую активацию. Кроме того, TXA_2 за счет инициации тромбов способствует развитию атеросклеротических бляшек и увеличению размеров по-

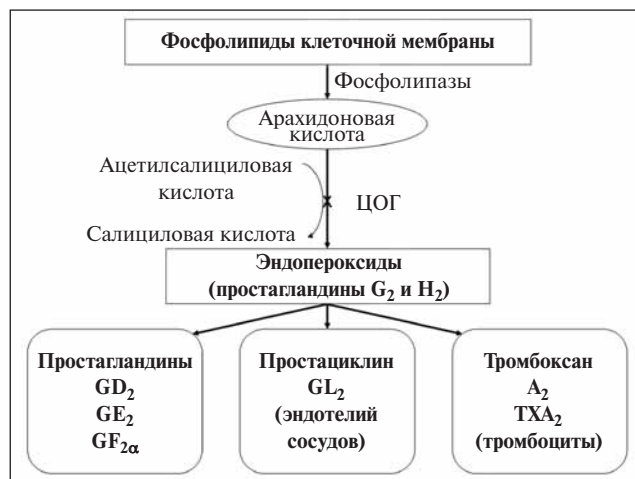


Схема метаболизма арахидоновой кислоты

ражения, усиливаемого тромбоцитарным фактором роста [4]. TXA_2 может также играть роль медиатора ишемии, которая связана с агрегацией тромбоцитов. TXA_2 нестабилен и характеризуется коротким временем полужизни в плазме крови — примерно 30 с. Таким образом, его действие, по-видимому, имеет преимущественно местный характер [1]. Клетки эндотелия сосудов синтезируют большое количество простаглицина (PGI_2) и очень мало тромбоксана. В отличие от тромбоксана простаглицин подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. Клиническое применение АСК при сердечно-сосудистых расстройствах определяется преимущественно этим прямым физиологическим антагонизмом между тромбоксаном и простаглицлином [2, 3].

АСК подавляет как синтез тромбоксана в тромбоцитах, так и синтез простаглицина в клетках эндотелия кровеносных сосудов, однако в разной степени и с различными последствиями. С одной стороны, АСК более эффективно ингибирует синтез тромбоксана, чем синтез простаглицина, потому что ЦОГ тромбоцитов, по-видимому, более чувствительна к ингибирующему воздействию АСК, чем фермент клеток эндотелия [5]. Однако фундаментальное значение имеет тот факт, что безядерные тромбоциты теряют способность синтезировать белки и, таким образом, не могут заменять необратимо подавляемую ЦОГ путем компенсационного ресинтеза. Это означает, что они более не способны продуцировать тромбоксан в течение всего оставшегося времени их существования, которое в целом составляет приблизительно 10 дней. Только новообразующиеся тромбоциты являются функционально полноценными. Таким образом, синтез тромбоксана человеческими тромбоцитами остается подавленным примерно на 90% в течение 3 дней после однократного перорального приема 200 мг АСК. После употребления последней дозы АСК проходит в среднем 7–10 дней до нормализации содержания тромбоксана [6].

Клетки эндотелия кровеносных сосудов, имеющие, в отличие от тромбоцитов, ядра, способны ресинтезировать ЦОГ, инактивированную АСК. Поэтому недостаток простаглицина полностью и быстро компенсируется. Таким

Таблица 1. Снижение риска возникновения ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти у различных групп пациентов на фоне терапии антитромбоцитарными препаратами (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002)

Группа пациентов	Количество исследований	Число больных	Средняя продолжительность лечения, мес	Среднее снижение риска $\pm$ SD относительное, %	абс. на 1000 больных	p
ИМ в анамнезе	12	20 006	27	25 $\pm$ 4	36 $\pm$ 5	0,0001
Острый ИМ	15	19 302	1	30 $\pm$ 4	38 $\pm$ 5	0,0001
ОНМК или ТИА в анамнезе	21	23 020	29	22 $\pm$ 4	36 $\pm$ 6	0,0001
ОНМК	7	40 821	0,7	11 $\pm$ 3	9 $\pm$ 3	0,0009
Другие группы высокого риска*	140	40 902	22	26 $\pm$ 3	22 $\pm$ 3	0,0001

Примечание. ТИА — транзиторная ишемическая атака, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

* Больные со стабильной стенокардией, периферическим атеросклерозом, фибрилляцией предсердий.

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения эффективности различных доз АСК у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002)

Доза АСК, мг/сут	Количество исследований	Число больных	Среднее снижение относительного риска сосудистых событий $\pm$ SD, %
500—1500	34	22 451	19 $\pm$ 3
160—325	19	26 513	26 $\pm$ 3
75—150	12	6776	32 $\pm$ 6
<75	3	3655	13 $\pm$ 8
Всего...	65	59 395	23 $\pm$ 2

образом, подавляющее действие АСК на эндотелиальные клетки менее продолжительно, чем соответствующее действие на тромбоциты, и даже при употреблении высоких доз АСК активность ЦОГ полностью восстанавливается в течение 3—6 ч после приема дозы препарата.

Клиническая эффективность

Успехи, которые были достигнуты в лечении и профилактике ССЗ за последние десятилетия, во многом связаны с применением различных групп антиагрегантных препаратов, в частности АСК. В настоящее время общепризнанно, что назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии и профилактики клинических проявлений атеротромбоза.

Вместе с тем расширение применения антитромбоцитарных препаратов, а также использование их комбинаций вызывает вопросы относительно режимов дозирования, целесообразности совместного применения с другими группами лекарственных средств, наличия индивидуальной чувствительности к действию антиагрегантов, включая резистентность к антитромбоцитарным эффектам препаратов, соотношение пользы и риска при первичной профилактике ССЗ.

АСК на сегодняшний день остается наиболее широко применяемым антиагрегантом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждены многочисленными контролируемые исследованиями и метаанализами практически у всех групп пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 1) [7, 8]. В то же время остается открытым вопрос определения оптимальной дозы АСК для лечения и профилактики различных ССЗ. Сложилось исторически, что в США используется АСК в дозе 325 мг в таблетке, и соответственно многие исследования проведены именно с этой дозировкой или в кратной ей (162 мг). В нашей стране традиционно используется АСК в дозе 500 мг в таблетке и в дозах, кратных этой (125 и 250 мг), но в последнее время появились формы АСК в дозах 50, 75, 100 мг.

Эффективность аспирина в лечении и профилактике ССЗ была установлена для широкого диапазона доз от 30 до 1500 мг/сут (табл. 2) [7, 8]. При этом считается, что минимально эффективной является доза 75 мг/сут, а верхний предел составляет 325 мг/сут. Дальнейшее увеличение дозы не приводит к повышению эффективности, но увеличивает риск развития побочных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта. В то

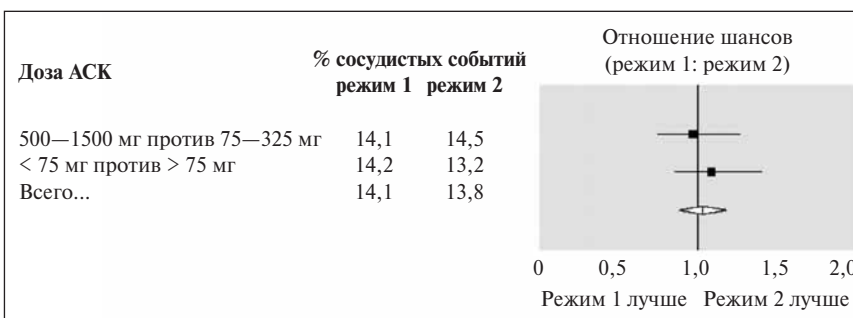


Рис. 1. Частота сердечно-сосудистых событий при различных режимах дозирования АСК (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002, с изменениями)

же время в ряде исследований была доказана эффективность АСК в дозах меньше 75 мг (рис. 1). Но АСК в такой дозе является малораспространенной лекарственной формой, поэтому данные по эффективности сверхмалых доз препарата ограничены.

Ишемический инсульт

На сегодняшний день АСК является единственным антиагрегантным препаратом, рекомендованным для лечения ишемического инсульта (ИИ). Данные об эффективности АСК при ИИ получены в двух крупных исследованиях — International Stroke Trial (IST) и Chinese Acute Stroke Trial (CAST) [9, 10]. В этих исследованиях было показано, что назначение АСК в дозе 160—300 мг при ИИ в течение первых 48 ч позволяет снизить смертность и частоту возникновения повторного ИИ. В исследовании CAST, включавшем 21 106 пациентов, смертность в группе АСК составила 3,3%, а в группе плацебо — 3,9% ($p=0,04$), частота повторных ИИ — 1,6 и 2,1% соответственно ($p=0,01$). При этом незначительно возростала частота геморрагических инсультов — 0,8% в группе АСК и 0,6% в группе плацебо ($p=0,02$).

Похожие данные были получены в исследовании IST, включавшем 19 435 больных. В группе пациентов, получавших АСК, смертность составила 9,0%, в группе плацебо — 9,4% (различия недостоверны), частота повторных ИИ составила 2,8 и 3,9% соответственно ($p=0,001$). Частота возникновения геморрагического инсульта достоверно не различалась (0,9 и 0,8% соответственно).

Данные этих и других исследований были обобщены в метаанализе (41 325 пациентов). Было обнаружено, что назначение АСК предотвращает 7 повторных ИИ и 13 смертей на 1000 пациентов с инсультом в течение 6 мес [11]. Абсолютная эффективность АСК при ИИ невелика, но она статистически достоверна, а с учетом широкой распространенности ИИ и дешевизны АСК позволяет рекомендовать назначение препарата всем пациентам с ИИ (кроме получавших тромболитическую терапию) в течение 48 ч с момента возникновения инсульта. Пациентам, которым был проведен тромболитизис, АСК назначается через 24 ч после него [12].

Также АСК эффективна в качестве средства вторичной профилактики у лиц, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). По данным метаанализа [7], назначение антиагрегантной терапии (в основном — АСК) у этой группы пациентов предупреждает 9 ИМ ($p=0,0009$), 25 повторных инсультов ($p<0,0001$), 15 смертей ($p=0,002$) и 7 смертей от сердечно-сосудистых причин ($p=0,04$) на 1000 пациентов при средней продолжительности лечения 3 года (рис. 2). Учитывая невысокую стоимость препарата и его безопасность, АСК может быть рекомендована всем пациентам, перенесшим ИИ/ТИА, при отсутствии противопоказаний.

Ишемическая болезнь сердца

Назначение АСК в качестве средства лечения и профилактики эффективно при всех формах ИБС. У пациентов со стабильной стенокардией на фоне применения АСК в дозе 75 мг/сут риск развития ИМ и внезапной

смерти снижается на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности — на 22—32% [13—15].

Еще более выраженный эффект наблюдается при назначении АСК у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST (рис. 3). Частота ИМ и смертность больных, получавших АСК, снижались почти вдвое. Исследований, посвященных сравнению различных дозировок АСК, не проводилось, однако, по мнению экспертов, оптимальной является доза 75—325 мг. Начинать терапию АСК следует как можно раньше. Первую дозу 160—325 мг рекомендуется разжевать. В дальнейшем АСК назначается на длительный срок в вышеуказанной дозе [16, 17].

Столь же эффективно и назначение АСК при трансмуральном ИМ. По данным исследования ISIS-2, назначение АСК снижало относительный риск смерти на 23%, а в сочетании с тромболитической терапией стрептокиназой — на 42% [18]. Следует отметить, что эффективность АСК и стрептокиназы при их назначении по отдельности была одинаковой (рис. 4). На сегодняшний день можно считать доказанным (и это нашло отражение в рекомендациях по лечению ИМ), что АСК следует назначать всем пациентам с ИМ, не имеющим противопоказаний. Первую дозу АСК (160—325 мг) рекомендуется разжевать. В дальнейшем препарат назначается в дозе 75—325 мг/сут [19].

Отдельно следует упомянуть применение АСК у пациентов после реваскуляризирующих вмешательств.

Назначение аспирина больным, перенесшим аортокоронарное шунтирование (АКШ), позволяет снизить частоту развития тромбозов шунтов на 50% [20]. Однако до недавнего времени не было получено доказательств положительного влияния антиагрегантной терапии на риск развития сосудистых событий у данных больных [7]. Большинство больных, подвергающихся АКШ, составляют в настоящее время пациенты группы высокого риска, у которых частота развития послеоперационных осложнений превышает

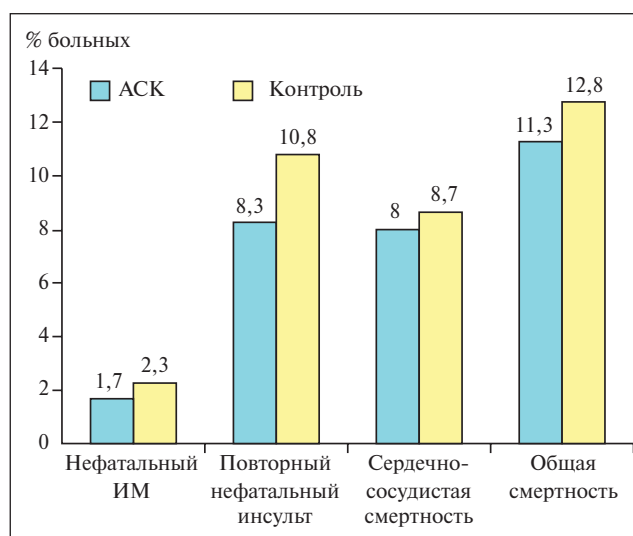


Рис. 2. Частота нефатального ИМ, повторного инсульта, общей и сердечно-сосудистой смертности в течение 3 лет наблюдения у пациентов, перенесших ИИ/ТИА (Antithrombotic Trialists Collaboration 2002, с изменениями)

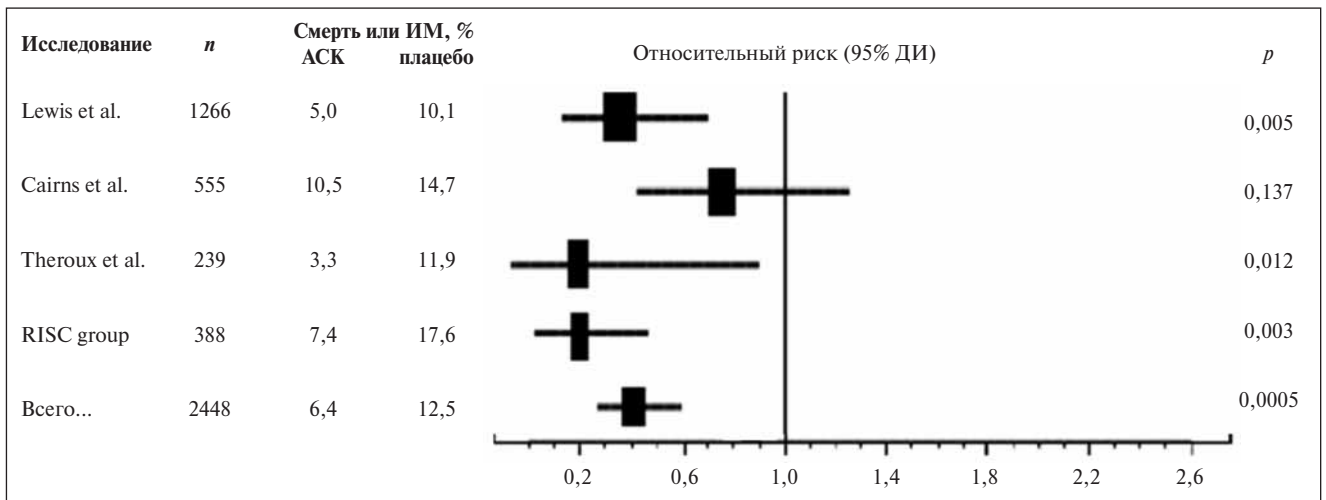


Рис. 3. Эффективность АСК у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST ([14], с изменениями)

шает 15% [21]. Причем эти осложнения связаны не только с нарушением функции сердца, но и с ишемией головного мозга, почек, кишечника. Ограничением к использованию антиагрегантных препаратов в послеоперационный период может служить повышенный риск геморрагических осложнений. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного многоцентрового проспективного исследования [22], посвященного изучению влияния аспирина на частоту развития сосудистых событий более чем у 5000 больных, перенесших АКШ. В группе пациентов, получавших аспирин в дозе 75–650 мг/сут в течение 48 ч от проведения реваскуляризации, наблюдалось достоверное снижение числа случаев послеоперационной смерти в сравнении с теми, кому аспирин не назначался (1,3 и 4% соответственно, $p < 0,001$). Прием аспирина сопровождался статистически значимым снижением риска развития ИМ на 48%, инсульта — на 50%, почечной недостаточности — на 74%, инфаркта кишечника — на 62%. Следует отметить, что достоверное снижение числа фатальных и нефатальных осложнений

наблюдалось только среди пациентов, получавших аспирин в первые 48 ч от проведения операции. Назначение препарата после 48 ч сопровождалось недостоверным снижением послеоперационной смертности на 27%. Не было также отмечено дозозависимого антиагрегантного эффекта аспирина. Таким образом, всем пациентам, перенесшим АКШ и не имеющим противопоказаний, следует назначать АСК в дозе 100–325 мг в течение первых 48 ч после операции на неопределенно долгий срок [23, 24].

Обязательным является использование АСК и у пациентов, которым планируется проведение ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий. Больные, исходно получавшие АСК, до проведения процедуры должны принять 75–325 мг АСК. Если пациент ранее не получал АСК, препарат назначается в дозе 325 мг не менее чем за 2 ч (предпочтительнее за 24 ч) до проведения стентирования. В дальнейшем пациенты, перенесшие стентирование, должны принимать АСК в дозе 325 мг/сут. После имплантации непокрытого стента АСК в дозе 325 мг/сут назначается на 1 мес, после имплантации стента, покрытого сиролимусом, — на 3 мес, а после имплантации стента, покрытого паклитаксолом, — на 6 мес. По истечении указанных сроков все пациенты, подвергшиеся стентированию, должны принимать АСК в дозе 75–162 мг в течение неопределенно долгого времени [24, 25].

Фибрилляция предсердий

В настоящее время АСК рекомендована для первичной профилактики инсульта больным с фибрилляцией предсердий (ФП) моложе 65 лет при отсутствии ССЗ. Назначение АСК возможно также пациентам со средним риском развития инсульта (2–5% в год), если имеется не более одного из следующих факторов: возраст 65–75 лет, сахарный диабет, ИБС, тиреотоксикоз. При наличии более одного из вышеперечисленных факторов среднего риска, а также дисфункции левого желудочка, артериальной гипертонии, инсульта или эмболии в анамнезе, митрального порока сердца либо в возрасте 75 лет и старше показано назначение не прямых антикоагулянтов. Если назначение не прямых антикоагулянтов по какой-либо

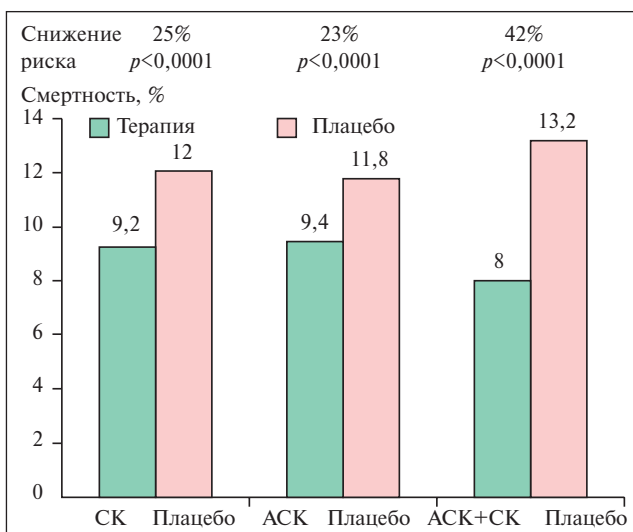


Рис. 4. Эффективность АСК и стрептокиназы (СК) при ИМ по данным исследования ISIS-2 [18]

причине невозможно, таким пациентам также рекомендуется принимать АСК. При этом рекомендуемая доза АСК у больных ФП составляет 325 мг/сут [26—28].

Атеросклероз периферических артерий

Больные с атеросклеротическим поражением периферических артерий (АПА) представляют собой группу высокого риска развития тромботических осложнений. Результаты проспективных исследований показали, что смертность больных с АПА в 2—4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции [28]. Сочетанное поражение коронарных, брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, по данным разных исследований, наблюдается в 20—50% случаев. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий сердца по результатам коронароангиографии отмечено у 90% больных с АПА, при этом гемодинамически значимое стенозирование — почти у 60% [29].

При объединенном анализе результатов 42 исследований, включавших 9214 больных с АПА (в том числе перенесших ангиопластику или шунтирование артерий нижних конечностей), назначение антитромбоцитарных препаратов снижало суммарный риск развития сосудистых событий на 23% ($p=0,004$) [7].

В ходе исследования CAPRIE [30], где сравнивалась эффективность длительного приема клопидогрела и аспирина у пациентов высокого риска, наибольшего снижения числа сосудистых событий среди получавших клопидогрел удалось достичь у пациентов с АПА (23,8% против 8,7% в общей группе больных). Более высокую в сравнении с другими антиагрегантами эффективность тиклопидина (тиклопидина и клопидогрела) у больных с АПА, вероятно, можно объяснить тем, что вследствие большой протяженности атеросклеротического поражения и нарушения реологических свойств крови содержание АДФ, высвобождающегося из эритроцитов, оказывается значительно увеличено. Таким образом, блокада этого пути активации тромбоцитов может выражаться в более значимом снижении риска тромбообразования.

Тем не менее, несмотря на результаты этого исследования, АСК остается препаратом выбора у пациентов с АПА. Всем пациентам с данной патологией рекомендовано назначение АСК в дозе 75—325 мг/сут при отсутствии противопоказаний [31, 32].

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Данные о применении АСК с целью первичной профилактики ССЗ были получены по завершении пяти крупных контролируемых исследований: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP).

Physicians Health Study включало 22 000 врачей-мужчин в возрасте от 40 до 80 лет в течение 5 лет [33]. Не было отмечено статистически значимого влияния АСК в дозе 325 мг/сут на общую и сердечно-сосудистую смертность, в то же время риск развития нефатального ИМ снизился на 44% ($p<0,00001$). Частота инсульта, в том числе и геморрагического, была несколько выше у принимавших АСК в сравнении с плацебо. Следует отметить, что риск развития

ИМ среди мужчин моложе 50 лет был низким и составлял всего 0,1% в год, в то время как в группе от 60 лет и старше — 0,82% в год. В старшей возрастной группе назначение аспирина позволило избежать развития 4,4 ИМ на 1000 получивших лечение пациентов в год, тогда как в целом это снижение составило 1,9 на 1000 в год. Эффект АСК также был выше у лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертонией, среди курящих и ведущих малоподвижный образ жизни, т. е. у лиц с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

British Doctors Study включало более 5000 врачей-мужчин в возрасте 50—78 лет, период наблюдения составил 6 лет, а доза АСК — 500 мг/сут [34]. В данном исследовании АСК не оказала достоверного влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также на количество ИМ. ТИА у получавших аспирин было достоверно меньше, однако, как и в Physicians Health Study, наблюдали тенденцию к увеличению числа нефатальных инсультов.

В исследованиях TPT и HOT АСК назначали в значительно меньших дозах — 75 мг/сут. В TPT [35] были включены мужчины в возрасте от 45 до 69 лет с сочетанием нескольких факторов риска ИБС, средний период наблюдения составил 6,3 года. Следует отметить, что в TPT риск развития сердечно-сосудистых событий был выше, чем в других исследованиях по первичной профилактике, и составлял 1,71% в год (в сравнении с Physicians Health Study и British Doctors Study, в которых значения ежегодного риска составляли 0,67 и 1,34% соответственно). Общее количество фатальных и нефатальных ИМ + случаев коронарной смерти на фоне терапии АСК снизилось на 20%. АСК не оказывала влияния на количество инсультов. Эффект АСК был значительно выше у лиц с исходным систолическим АД ≤ 130 мм рт. ст. (снижение риска на 45%) и практически не отмечался при АД ≥ 145 мм рт. ст. (-6%). В исследовании HOT [36] были включены более 19 000 больных с АГ в возрасте от 50 до 80 лет. Пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для приема АСК 75 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 года. АСК уменьшала риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. При этом самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечена при достижении среднего диастолического АД 82,6 мм рт. ст. Как и в TPT, в исследовании HOT не отмечено увеличения общего числа инсультов, в том числе геморрагических, при терапии АСК.

В исследовании PPP [37], в котором АСК назначали в дозе 100 мг/сут лицам с наличием одного фактора риска ИБС и более, были включены 4500 пациентов, средний период наблюдения составил 3,6 года. Риск развития ИМ и инсульта на фоне терапии АСК снизился недостоверно, но было отмечено статистически значимое уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 44%.

В 2002 г. были опубликованы результаты метаанализа всех пяти контролируемых исследований по первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, в который были включены около 60 000 пациентов [38]. В нем было показано, что назначение АСК достоверно снижает риск

Таблица 3. Соотношение вреда и пользы (число исходов на 1000 пациентов) назначения АСК в качестве средства первичной профилактики сосудистых осложнений у больных с различным риском развития ИБС [38]

Исход	Априорный пятилетний риск развития ИБС, %		
	1	3	5
Общая смертность	Не меняется	Не меняется	Не меняется
ИБС (95% ДИ)	3 (1—4)	8 (4—12)	14 (6—20)
Ишемический инсульт	Не меняется	Не меняется	Не меняется
Геморрагический инсульт (95% ДИ)	1 (0—2)	1 (0—2)	1 (0—2)
Желудочно-кишечные кровотечения (95% ДИ)	3 (2—4)	3 (2—4)	3 (2—4)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

развития первого ИМ на 32%, а общее число сосудистых событий — на 15%. Статистически значимого влияния АСК на общую смертность и общее число инсультов обнаружено не было, вероятнее всего в связи с незначительным количеством этих событий в каждом из объединенных в метаанализ исследований. Результаты этого метаанализа показали, что назначение аспирина дает возможность избежать от 6 до 20 ИМ у 1000 пациентов с 5% риском развития сосудистых событий в течение 5 лет, но в то же время может вызвать от 0 до 2 геморрагических инсультов и от 2 до 4 желудочно-кишечных кровотечений (табл. 3). В то же время у лиц с 1% риском сосудистых осложнений в течение 5 лет назначение аспирина позволяет избежать всего от 1 до 4 случаев ИМ при аналогичном риске возникновения геморрагических инсультов и желудочно-кишечных кровотечений.

В течение длительного времени не было получено убедительных доказательств пользы применения аспирина в первичной профилактике у женщин. В большинстве исследований по первичной профилактике принимали участие мужчины и только в два из них (НОТ и PPP) включены женщины. В исследовании НОТ положительный эффект аспирина (снижение числа сердечно-сосудистых событий) был отмечен только у мужчин, в то время как преимущества назначения аспирина у женщин выявлены не были.

Поэтому было организовано проспективное исследование Nurses Health Study, в котором АСК назначали женщинам-медсестрам без предшествующего анамнеза ИБС, инсульта или онкологического заболевания [39]. Риск развития нефатального ИМ и коронарной смерти у женщин, регулярно принимавших от 1 до 6 таблеток аспирина в неделю, достоверно снизился на 25%. Кроме того, наблюдали тенденцию к уменьшению смертности от сосудистых причин и числа основных сосудистых осложнений (на 11 и 15% соответственно). Не было отмечено влияния аспирина на частоту развития инсульта. Интересно отметить, что положительное влияние аспирина не было выраженным у женщин моложе 50 лет. В то же время в более старших возрастных группах эффективность аспирина была существенно выше.

Недавно завершилось крупное рандомизированное исследование Women's Health Study в котором участвовали почти 40 000 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше, принимавших АСК в дозе 100 мг через день или плацебо на протяжении 10 лет наблюдения. Его результаты позволили по-новому оценить возможности первичной профилактики сосудистых событий у женщин [40]. У принимавших АСК отмечено недостоверное снижение риска комбинированной первичной конечной точки (нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) на -

9% ($p=0,13$). В то же время назначение АСК привело к снижению риска развития первого инсульта на 17% ($p=0,04$) в основном за счет ишемического (24%, $p=0,009$), а транзиторных ишемических атак — на 22% ($p=0,01$). АСК не влияла на риск развития ИМ, а также на смертность от сердечно-сосудистых причин в целом. Так же как и в Nurses Health Study, эффективность АСК была существенно выше в старшей возрастной группе.

Отдельный анализ результатов первичной профилактики у женщин (данные исследований НОТ, PPP, Women's Health Study) показал, что прием АСК приводит к достоверному (на 19%) снижению риска инсульта при отсутствии влияния на частоту ИМ. Вместе с тем у мужчин назначение аспирина сопровождается снижением риска ИМ на 32% при незначительном увеличении риска инсульта. Различия в снижении риска ИМ и инсульта на фоне приема аспирина между мужчинами и женщинами, по данным метаанализа, были достоверными ($p=0,01$ и $p=0,05$ соответственно). Эти результаты согласуются с данными эпидемиологических исследований, в которых установлено, что соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин.

На основании имеющихся результатов исследований по первичной профилактике Европейское общество кардиологов рекомендовало прием АСК пациентам, у которых ежегодный риск развития коронарных событий составляет 1,5% и более [41]. Назначение аспирина лицам с риском развития ИБС $\leq 1\%$ нецелесообразно. Эффективной для первичной профилактики считается доза АСК 75 мг/сут. При назначении аспирина больным АГ необходима коррекция АД (с поддержанием уровня диастолического АД ≤ 85 мм рт. ст.).

Заключение

АСК на сегодняшний день остается наиболее доступным и широко распространенным антиагрегантным препаратом, использующимся с целью как вторичной, так и первичной профилактики ССЗ. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смерти в группах высокого риска подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и метаанализов, тем не менее и в наши

дни появляются новые данные о применении препарата. В основном исследования касаются определения оптимальной дозы АСК, а также ее взаимодействия с другими лекарственными средствами. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75—160 мг/сут. Однако в ряде острых клинических ситуаций, когда необходимо быстрое и полное ингибирование агрегации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы аспирина 160—320 мг. В ряде случаев (ФП, имплантация стента) столь же высокой остается и поддерживающая доза препарата.

На сегодняшний день при отсутствии противопоказаний АСК должна быть назначена практически любому пациенту с повышенным риском развития сердечно-сосудистых или тромботических осложнений. В ряде случаев у пациентов, относящихся к группе высокого риска, терапия АСК может быть усилена за счет препаратов других групп, в частности клопидогрела.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений должна осуществляться при наличии у пациентов множественных факторов риска, когда польза от предотвращения тяжелых заболеваний явно превышает риск такой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой (пер. с англ.). М.Я. Руда (ред.). М.; 1998.
2. Moncada S., Vane J.R. The role of prostacyclin in vascular tissue. *Fed Proc* 1979;38:66—71.
3. Moncada S., Vane J. R. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N Engl J Med* 1979;300:1142—7.
4. Reilly I.A., FitzGerald G.A. Aspirin in cardiovascular disease. *Drugs* 1988;35:154—76.
5. Ritter J.M., Cockcroft J.R., Doktor H.S. et al. Differential effect of aspirin on thromboxane and prostaglandin biosynthesis in man. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:573—9.
6. Patrono C., Ciabattoni G., Pinca E. et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res* 1980;17:317—27.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71—86.
8. Лагута П.С., Панченко Е.П. Актуальные вопросы терапии аспирином. *Сердце* 2005;4(1):17—23.
9. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641—9.
10. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569—81.
11. Gubitz G., Sandercock P., Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000029.
12. Albers G.W., Amarenco P., Easton J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:483S—512S.
13. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421—5.
14. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149—58.
15. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341—81.
16. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106(14):1893—900.
17. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809—40.
18. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349—60.
19. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(5):588—636.
20. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6922):159—68.
21. Mangano D.T. Cardiovascular morbidity and CABG surgery—a perspective: epidemiology, costs, and potential therapeutic solutions. *J Card Surg* 1995;10(4 Suppl):366—8.
22. Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347(17):1309—17.
23. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004;110(9):1168—76.
24. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130—9.
25. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113(1):156—75.
26. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E. et al. Antithrombotic therapy in atrial fib-

rillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):429S—456S.

27. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 2001;22(20):1852—923.

28. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. I Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation 1990;82(6):1925—31.

29. Лягуша П.С., Панченко Е.П. Аспирин. Устойчивые позиции и новые возможности после 100-летнего юбилея. Лечащий Врач 2003;(6):22—7.

http://old.osp.ru/doctore/2003/06/022_print.htm

30. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996;348(9038):1329—39.

31. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline

update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). J Am Coll Cardiol 2006;47(1):e1—121.

32. Clagett G.P., Sobel M., Jackson M.R. et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):609S—626S.

33. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321(3):129—35.

34. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296:313—6.

35. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet 1998;351(9098):233—41.

36. Hansson L., Zanchetti A., 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—72.

37. de Gaetano G; Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet 2001;357:89—95.

38. Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;136:161—72.

39. Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. JAMA 1991;266:521—7.

40. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293—304.

41. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J 2004;25(2):166—81.

П.О. Богомолов¹,

А.О. Бугверов²,

О.С. Кузьмина¹,

М.Н. Трофимова¹

¹МОНИКИ;

²ММА им. И.М. Сеченова

СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Современная адекватная терапия позволяет если не излечить цирроз печени, то во всяком случае предупредить его прогрессирование и контролировать течение. В статье рассматриваются вопросы этиотропной (в том числе противовирусной) и патогенетической терапии и коррекции осложнений цирроза печени.

Ключевые слова: цирроз печени, HCV- и HBV-инфекция, неалкогольный стеатогепатит, интерферон-α, синтетические нуклеозиды, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста, фиброз, наследственный гемохроматоз

BILIARY CIRRHOSIS: STRATEGY OF TREATMENT

P.O. Bogomolov, A.O. Buyeverov, O.S. Kuzmina, M.N. Trofimova

¹Moscow Regional Clinical Research Institut; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Adequate up-to-date therapy allows to prevent progression and control the course of biliary cirrhosis, if not to treat the disease completely. In the article the principles of etiotropic (including antiviral) and pathogenetic therapy of biliary cirrhosis are discussed, as well as the correction of its complications.

Key words: biliary cirrhosis, HBV and HCV infection, non-alcoholic steatohepatitis, interferon-α, synthetic nucleosides, granulocyte colony-stimulating factor, fibrosis, hereditary hemochromatosis