

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ВСЕ ЛИ МЫ О НЕЙ ЗНАЕМ И ПРАВИЛЬНО ЛИ ИСПОЛЬЗУЕМ?

С.А. Болдуева*, И.А. Леонова

Северо-западный государственный университет им. И.И. Мечникова.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем?

С.А. Болдуева*, И.А. Леонова

Северо-западный государственный университет им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Рассматривают аспекты применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологической практике. Обсуждают механизмы действия АСК и основные показания для ее применения. Отдельно рассматривают применение АСК при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и ее возможные побочные эффекты. Приводят особенности применения препаратов АСК в конкретных клинических ситуациях, а также обсуждают некоторые плейотропные эффекты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, коронарный риск.

РФК 2012;8(5):708–716

Acetylsalicylic acid: do we know everything about it and its proper use?

S.A. Boldueva*, I.A. Leonova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya ul. 41, Saint-Petersburg, 191015 Russia

Use of acetylsalicylic acid (ASA) in cardiology practice is presented. ASA modes of action and the main indications are discussed. ASA use for primary cardiovascular diseases prevention and its possible side effects are considered especially. Peculiarities of ASA use in specific clinical situations, and some pleiotropic effects are also presented.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular disease, coronary risk.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):708–716

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svetlanaboldueva@mail.ru

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из старейших лекарственных средств. Еще в древности для лечения инфекционных болезней и подагры, для облегчения боли и снижения температуры применяли экстракты ивовой коры. В последующем было доказано, что ее активным компонентом является АСК, а в 1887 г. она была синтезирована немецким химиком Феликсом Хоффманом [1]. До середины XX века АСК использовалась только в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и болеутоляющего средства. Тенденция к повышенной кровоточивости при употреблении данного препарата сначала рассматривалась как нежелательное побочное явление. Влияние АСК на функцию тромбоцитов было впервые описано в 1954 г. Г. Бонемекс, и в 1967 г. было подтверждено работами А. Квика [2]. Действие АСК на синтез тромбоксана (Тх) обнаружено только в 1971 г. [2]. Таким образом, АСК как дезагрегант применяется только 40 лет, и за это время она доказала свою эффективность в лечении и профилактике различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты

АСК относится к препаратам, действующим на метаболизм арахидоновой кислоты — она избирательно и

необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ). ЦОГ существует в 2 формах изофермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В цикле метаболизма арахидоновой кислоты ЦОГ-1 ответственна за синтез ТхА₂, а ЦОГ-2 — простаглицлина. ТхА₂ является мощным сосудосуживающим веществом и активатором тромбоцитов. Простаглицлин, наоборот, угнетает агрегацию и вызывает вазодилатацию. Тромбоциты, не имеющие ядра, не в состоянии синтезировать белки, поэтому они не могут заменить необратимо заблокированную ЦОГ. Таким образом, тромбоциты не способны производить Тх весь срок своей жизни — 7–10 дней. Только вновь образованные тромбоциты функционируют полноценно. Так как каждый день в кровь человека поступает около 10% новых тромбоцитов, то ежедневного однократного приема АСК достаточно для угнетения функции тромбоцитов. Но клетки эндотелия имеют ядра, и они способны заново синтезировать ЦОГ, тем самым уменьшая эффект АСК. Однако тормозящее действие АСК на уровне эндотелиальных клеток является более слабым и менее продолжительным, особенно при использовании низких доз.

Как упоминалось, АСК тормозит не только синтез ТхА₂ в тромбоцитах, но и синтез простаглицлина в клетках эндотелия, хотя и существенно меньше, чем Тх. Кроме того, АСК блокирует синтез Тх тромбоцитами в системе портального кровотока и затем большей частью инактивируется в печени, следовательно, только минимальное количество АСК поступает в системный кровоток. Поэтому риск того, что АСК значительно уменьшит продукцию простаглицлина в эндотелиальных клетках, особенно при применении малых доз препарата (около 75 мг), невелик.

Сведения об авторах:

Болдуева Светлана Афанасьевна — д.м.н. профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Леонова Ирина Анатольевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Показания к применению ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике

Наиболее полно изучена роль АСК при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), этой теме было посвящено большое количество клинических исследований, и полученные доказательства обобщены в различных рекомендациях европейских, американских и российских обществ кардиологов.

О месте ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике ССЗ, в основном, судят по результатам крупных мета-анализов, в частности такого, как Antithrombotic Trialist's Collaboration [3, 4]. Этот анализ объединил 287 исследований по вторичной профилактике с использованием антиагрегантов. Назначение АСК способствовало статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению вероятности повторного нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального инсульта примерно на 30%, а также снижению вероятности сердечно-сосудистой смерти на 15% ($p = 0,0006$). На основании полученных данных был сделан вывод, что АСК, при отсутствии противопоказаний, должна быть рекомендована всем пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом [5–8]. Рассмотрим основные положения данных рекомендаций.

Стабильное течение ИБС

- АСК в дозах 75–150 мг является препаратом выбора у подавляющего числа пациентов со стабильной стенокардией напряжения — класс показаний I, уровень доказательности A.

- Замена АСК на другие дезагреганты из группы тиенопиридинов назначается только в случае истинной непереносимости АСК — класс показаний IIa, уровень доказательности B.

- Препараты АСК используются у всех пациентов со стабильной ИБС неопределенно долго, по сути (при отсутствии противопоказаний) — пожизненно.

Атеросклероз периферических артерий [9]

- Пациентам с периферическим атеросклерозом антитромбоцитарная терапия (АСК в дозах 75–325 мг) показана как в случае бессимптомного поражения (класс показаний I, уровень доказательности C), так и клинически выраженного атеросклероза (класс показаний I, уровень доказательности A).

- Применение тиенопиридинов возможно только в случае истинной непереносимости АСК — класс показаний I, уровень доказанности B.

- Пациенты должны продолжать прием АСК после хирургического вмешательства на периферических артериях.

Инсульт/Транзиторная ишемическая атака (ТИА)

Мета-анализ, включивший около 2980 пациентов [10], продемонстрировал снижение риска повторного инсульта или ТИА при назначении АСК на 20–30%. В исследованиях CAST и IST [10] раннее назначение АСК после состоявшегося инсульта приводило к снижению риска повторного ишемического инсульта на 30%, правда, при увеличении риска геморрагического инсульта на 25%.

- Всем больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА и не имеющим показаний к приему непрямых антикоагулянтов, показана терапия АСК в дозе 75–100 мг — класс показаний I, уровень доказательности A [5, 6].

- Эффективна комбинация АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения — класс показаний I, уровень доказательности B.

- Монотерапия АСК может рассматриваться в качестве альтернативы — класс показаний I, уровень доказательности A.

- Тиенопиридины показаны пациентам с непереносимостью АСК — класс показаний IIa, уровень доказательности B.

- Двойная антиагрегантная терапия (АСК+тиенопиридины) данной категории больных не показана.

Как уже обсуждалось, для получения антиагрегантного эффекта (блокады ЦОГ-1) достаточно 75–100 мг АСК 1 раз в сут, более высокие дозы оказывают преимущественно противовоспалительный эффект, связанный с торможением ЦОГ-2. Угнетение ЦОГ-2 в данной ситуации представляется нежелательным, так как при этом происходит уменьшение продукции простагличина, являющегося антагонистом ТхА2. Было показано, что с увеличением дозы АСК (75–325 мг/сут) эффективность препарата не возрастает, доза менее 75 мг является неэффективной (табл. 1)

Ацетилсалициловая кислота при первичной профилактике ССЗ

Если роль АСК во вторичной профилактике ССЗ в настоящее время можно считать абсолютно бесспорной, то проблема использования антиагрегантов для первичной профилактики пока не имеет однозначного ответа, и этот вопрос постоянно пересматривается.

Результаты уже упоминавшегося мета-анализа Antithrombotic Trialist's Collaboration (5 исследований, $n = 59000$) [3] показали следующее. Назначение АСК достоверно снижает риск развития первого ИМ у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий (ССС) на 32%, а общее число сосудистых событий — на 15%. Не было обнаружено статистически значимого влияния АСК на общую смертность и общее число инсультов. Частота геморрагических инсультов и желудочно-кишечных

Таблица 1. Дозы АСК и снижение вторичных сердечно-сосудистых событий (Antiplatelet Trialists Collaboration)

Ежедневная доза АСК	Снижение относительного риска ($\Delta\%$)
500–1500 мг	-19%
160–325 мг	-26%
75–150 мг	-32%
<75 мг	-13%

кровотечений у пациентов, получавших АСК, была выше в 1,4 и 1,7 раза, соответственно. При этом у пациентов со средним риском сердечно-сосудистых осложнений использование АСК приводило только к 12% снижению риска серьезных событий, в основном, за счет ИМ (на 18%). Таким образом, авторы мета-анализа сделали вывод о том, что польза низких доз АСК у больных с высоким риском ССС превышает потенциальную опасность кровотечений. В связи с этим в Европейских рекомендациях 2007 г. по кардиоваскулярной профилактике впервые появляется информация о том, что АСК показана при первичной профилактике ССЗ у лиц с кардиоваскулярным риском >10%, определенным по шкале SCORE, при условии достижения у пациентов целевого артериального давления [11].

Важно отметить, что мета-анализ 6 проспективных рандомизированных исследований, проведенный позже (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009) и включивший уже 95000 участников, подтвердил полученные ранее данные, дополнив их информацией о гендерных различиях [4]. Было показано, что частота сердечно-сосудистых событий при первичной профилактике с помощью АСК снижалась у мужчин преимущественно за счет ИМ, а у женщин — за счет ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак. В исследовании Women Health Study [12] эти факты вновь подтвердились, и было продемонстрировано, что максимальный эффект АСК наблюдался у женщин 65 лет и старше, у которых риск ССС снижался на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ — на 34%; при этом риск тяжелых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возрос на 16%. В последующем эти данные вошли в обновленные рекомендации Американского общества кардиологов по профилактике кардиоваскулярных заболеваний у женщин от 2011 г. [13]. Согласно этим рекомендациям, АСК может быть полезна в низких дозах у пациенток 65 лет и старше с адекватным контролем артериального давления, у которых польза профилактики ИМ и инсульта превышает возможный риск кровотечений (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). АСК в низких дозах может обсуждаться у пациенток моложе 65 лет для профилактики ишемического инсульта (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B).

Однако, за два года до выпуска данных рекомендаций, в 2009 г. на Европейском конгрессе кардиологов были доложены результаты AAA study [14], куда были включены 165795 пациентов с бессимптомным атеросклерозом (у них был пониженный плече-лодыжечный индекс), которые были рандомизированы в группы приема АСК и плацебо и наблюдались более 8 лет. Разницы по кардиоваскулярной смертности в группах АСК и плацебо не было, однако, у пациентов, получавших АСК, было больше геморрагических осложнений и язв желудка. Исследователями был сделан вывод, что рутинное применение АСК у пациентов с бессимптомным атеросклерозом в целях первичной профилактики не показано. Наряду с другими, эти данные были учтены экспертами Европейского общества кардиологов, и в соответствующих Рекомендациях (2012) указано, что АСК не следует использовать в целях первичной профилактики ССЗ [15].

Как решается этот вопрос в наших отечественных документах? Согласно существующим рекомендациям [5, 6, 16], вопрос о первичной профилактике ССЗ должен рассматриваться следующим образом:

- У лиц с очень высоким риском по шкале SCORE (>10%) рекомендуется прием АСК в дозе 75–100 мг/сут для первичной профилактики ССЗ — класс показаний I, уровень доказательности A.
- У пациентов с высоким риском (3–10%) необходимо более тщательное обследование для решения вопроса о применении АСК.
- У пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском ССЗ АСК рекомендуется в малых дозах (75–100 мг) для профилактики ишемического инсульта при отсутствии необходимости назначения антикоагулянтов. Обязательное условие — стабилизация АД.
- У лиц с умеренным и низким риском, а также у лиц с бессимптомным атеросклерозом применение АСК для первичной профилактики ССЗ не показано.

Необходимо отметить, что существующие мнения по поводу АСК при первичной профилактике ССС у больных сахарным диабетом (СД) также неоднозначны. Так, ранее, согласно рекомендациям Европейского и Американского обществ кардиологов [17, 18], АСК в дозе 75–100 мг/сут рекомендовалась пациентам с СД и риском ССС после 40 лет при дополнительных факторах риска (артериальная гипертензия, семейный анамнез ССЗ, курение, дислипидемия, микроальбуминурия), а также у лиц с высоким риском ССЗ по шкале SCORE. Однако исследования, опубликованные в последние годы (POPADAD, а также JPAD, проведенные в Японии среди 2539 пациентов с СД без ССЗ в течение 4-х лет) [19], не выявили значимого влияния АСК на вероятность возникновения ССЗ. В упомянутых выше последних европейских Рекомендациях [15] указано, что АСК более не реко-

мендуется для первичной профилактики ССЗ у пациентов с сахарным диабетом.

На наш взгляд, при сложившейся ситуации отсутствия убедительной доказательной базы о преимуществах АСК при первичной профилактике ССЗ, решение вопроса остается за доктором. По-видимому, оценив риск и пользу приема данных препаратов у конкретного больного, он должен сделать свой выбор. Наверное, если перед вами пациент с отягощенной наследственностью, множеством факторов риска ССЗ, с одной стороны, и низким риском кровотечений — с другой, выбор будет в пользу низких доз АСК. Следует также помнить, что вопрос о назначении АСК не решается раз и навсегда, к нему необходимо возвращаться в процессе наблюдения за пациентом.

Побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты

Так чего же мы так опасаемся, взвешивая все «за» и «против» при назначения АСК? Хорошо известно, что цена снижения частоты развития ССС вследствие атеротромбоза при приеме антиагрегантов — это увеличение риска кровотечений, в первую очередь, со стороны ЖКТ, возникающих по причине подавления АСК образования простагландинов. Риск желудочно-кишечных поражений напрямую зависит от дозы препарата: при увеличении дозировки АСК с 75 до 325 мг/сут он увеличивается в 2–4 раза, а у пожилых — в 5 раз (рис. 1).

По данным литературы, гастропатии (боль и дискомфорт в области желудка, усугубление симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептические язвы) развиваются почти у 30% пациентов, язва желудка (бессимптомные или симптомные, в том числе осложненные кровотечением или перфорацией) — у 3% больных [20–22].

Дополнительными факторами риска кровотечения из ЖКТ являются пожилой возраст, сахарный диабет, женский пол, патология свертывающей системы крови,

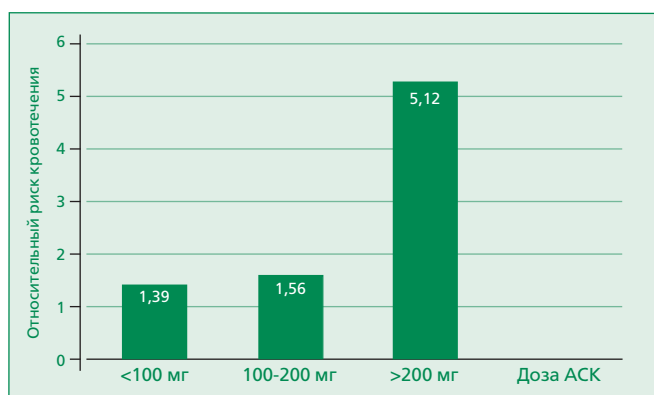


Рисунок 1. Дозы АСК и большие кровотечения (анализ 192036 пациентов из 31 исследования) [20]

почечная недостаточность, кровотечения в анамнезе, применение других препаратов: нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), антикоагулянтов, глюкокортикоидов в больших дозах.

Замена АСК на клопидогрел не считается оптимальной стратегией профилактики кровотечений у пациентов с высоким риском кровотечений.

С целью профилактики язвенных и геморрагических осложнений со стороны ЖКТ при применении антиагрегантов следует придерживаться следующих принципов [5, 6, 15, 16, 22, 23]:

- назначать минимально эффективные дозы препаратов (АСК не более 75 мг/сут);
- на фоне приема антитромбоцитарных средств очень взвешенно подходить к назначению препаратов, также повышающих риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ, таких как НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) и антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины, варфарин);
- при необходимости одновременного приема АСК, тиенопиридинов и антагонистов витамина К ориентироваться на более низкие целевые уровни МНО (2–2,5) и тщательно контролировать показатели гемостаза;
- пациентам с высоким риском кровотечений назначать гастропротекторы. В настоящее время препаратами выбора для лечения и профилактики, индуцированных АСК и другими НПВП поражений ЖКТ, являются ингибиторы протонной помпы (при использовании клопидогрела желателно — не омепразол);
- перед началом длительной антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования на *Helicobacter pylori* и, при необходимости, эрадикационная терапия;
- при развитии язвенных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии решение о целесообразности отмены этих препаратов необходимо принимать в индивидуальном порядке.

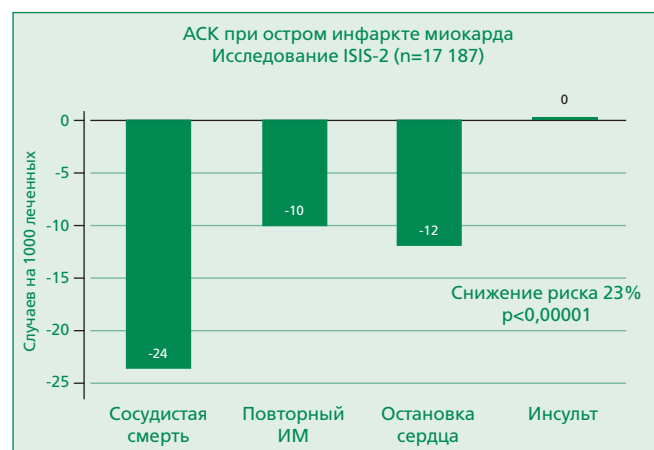


Рисунок 2. Снижение смертности при остром инфаркте миокарда на фоне терапии АСК [по 24]

Практикующие врачи нередко задают вопросы: в какой дозировке АСК должна применяться у пациентов с острым коронарным синдромом? Как долго применяется АСК у больных после реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование, ангиопластика, стентирование коронарных артерий)? Следует ли отменять АСК перед коронарным шунтированием и другими операциями, что выбрать для профилактики тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий? И вновь ответы на эти вопросы мы получаем из существующих рекомендаций, основанных на результатах полномасштабных клинических исследований, т.е. построенных на принципах доказательной медицины.

Острый коронарный синдром

Отчетливое влияние АСК на показатели сердечно-сосудистой смертности в острый период инфаркта миокарда (ИМ) впервые было доказано в исследовании ISIS-2, в котором принимало участие более 17 тысяч пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [24]. Хотя контролируемая терапия АСК в этом исследовании продолжалась всего 1 мес, различия в смертности от сердечно-сосудистых причин сохранялись в течение 1-го и 2-го годов наблюдения (рис. 2).

Как уже упоминалось, по результатам мета-анализа Antithrombotic Trialist's Collaboration [3, 4], назначение АСК способствовало статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению вероятности повторного нефатального ИМ и нефатального инсульта примерно на 30%; статистически значимому ($p = 0,0006$) уменьшению вероятности сердечно-сосудистой смерти на 15%.

Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем активная антитромбоцитарная терапия должна проводиться всегда! Золотым стандартом сегодня считается двойная антиагрегантная терапия: АСК плюс ингибитор P2Y₁₂ рецепторов (класс показаний I, уровень доказательности A).

Необходимо помнить, что АСК у больных ОКС применяется с первых минут заболевания: она должна быть назначена всем больным ОКС (без противопоказаний) немедленно в дозе 150–300 мг (разжевать) и затем постоянно неопределенно долго в поддерживающей дозе 75–100 мг (если у пациента нет непереносимости АСК) — класс показаний I, уровень доказательности A [25–27].

Ингибиторы P2Y₁₂: тикагрелор (класс показаний I, уровень доказательности B), а при невозможности его приема — клопидогрел (класс показаний I, уровень доказательности A), должны быть добавлены к АСК в максимально короткие сроки от начала болевого приступа. Двойная терапия (при отсутствии высокого риска кровотечений) применяется в течение 12 мес после

ОКС без подъема сегмента ST — класс показаний I, уровень доказательности A; после ОКС с подъемом ST — класс показаний IIa, уровень доказательности C [25–27]. Если больному с ОКС без подъема сегмента ST планируется интервенционное вмешательство, в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии при отсутствии высокого риска кровотечений сразу же может использоваться другой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов — прасугрел (класс показаний I, уровень доказательности B).

Комбинация АСК и нестероидных противовоспалительных препаратов (как неселективных ингибиторов ЦОГ, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2) при ОКС не рекомендуется — класс показаний III, уровень доказательности C [26], так как рецепторы для АСК и большинства НПВП находятся в малых гидрофобных каналах ЦОГ-1 тромбоцитов, что приводит к конкурентному ингибированию ЦОГ-1. Например, ингибирование агрегации тромбоцитов АСК может быть заблокировано даже единственным приемом НПВП, если данный препарат назначался до АСК, в связи с чем может нивелироваться дезагрегантный эффект АСК, что способствует тромбообразованию.

Плановая ангиопластика и стентирование коронарных артерий

Пациентам, перенесшим подобные вмешательства, как мы знаем, необходима двойная дезагрегантная терапия, включающая АСК в дозе 150–350 мг внутрь во время вмешательства, а затем по 75–100 мг внутрь неопределенно долго — класс показаний I, уровень доказательности B, и клопидогрел в нагрузочной дозе 300 (600) мг, а затем по 75 мг/сут у всех пациентов — класс показаний I, уровень доказательности A [6, 28]. Необходимо отметить, что показания к приему других ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор, прасугрел) в существующих рекомендациях приведены только для пациентов, которые подвергаются ангиопластике и стентированию по поводу острого коронарного синдрома. В случае плановой ангиопластики и стентирования коронарных артерий вторым компонентом двойной антиагрегантной терапии на настоящий момент остается клопидогрел [6, 28].

Длительность двойной антиагрегантной терапии после плановой ангиопластики и стентирования коронарных артерий [28] составляет, как минимум, 1 мес после имплантации стента без лекарственного покрытия; 6–12 мес — после имплантации стентов с лекарственным покрытием. В последующем пациент продолжает прием АСК в дозе не менее 75 мг/сут неопределенно долго.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что в некоторых выборках пациентов (например, при высоком риске тромбоэмболических осложнений,

после имплантации стента, выделяющего сиролimus или паклитаксел) может быть более эффективной длительная двойная антитромбоцитарная терапия (более 1 года) [28]. Однако в исследовании PRODIGY недавно было показано, что отмена двойной антитромбоцитарной терапии через 6 мес не приводила к увеличению риска развития позднего или очень позднего тромбоза стента, а назначение двойной антиагрегантной терапии в течение 24 мес не снижало общую смертность, инсульт, ИМ, но увеличивало риск кровотечений [29].

Аортокоронарное шунтирование

Прием АСК у пациентов, направляемых на коронарное шунтирование, связан с умеренным риском послеоперационных осложнений, применение же тиенопиридинов перед коронарным шунтированием связано с высоким риском их развития [28].

Поэтому, исходя из последних рекомендаций Европейского и Американского общества кардиологов [28, 30], АСК следует продолжить/назначить в дозе 75–100 мг/сут у пациентов перед коронарным шунтированием класс — показаний I, уровень доказательности B, в то время как клопидогрел следует отменять за 5–7 дней до планирующейся операции — класс показаний I, уровень доказательности B.

Опасения по поводу увеличения риска геморрагических осложнений часто служили основанием для отмены АСК перед некардиологическими операциями. При мета-анализе 41 исследования у 49590 пациентов [31] был сделан вывод, что лечение АСК сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений в 1,5 раза, но не приводит к увеличению их тяжести. У больных с ИБС или сердечно-сосудистыми факторами риска прекращение приема АСК или низкая приверженность лечению ассоциировались с 3-кратным увеличением риска основных сердечных исходов [относительный риск (ОР) 3,14, 95% доверительный интервал 1,8–5,6].

Согласно последним рекомендациям Европейского и Американского обществ кардиологов [32, 33]:

- у пациентов, получающих АСК, следует оценить возможность продолжения терапии в периоперационном периоде — класс показаний IIa, уровень доказательности B;
- прекращать прием АСК следует только в том случае, если во время операции трудно контролировать гемостаз — класс показаний IIa, уровень доказательности B.

Фибрилляция предсердий

Следующий вопрос, на котором хотелось бы остановиться: нужно ли назначать ацетилсалициловую кислоту пациентам с фибрилляцией предсердий?

Таблица 2. Стратификация риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (CHA₂DS₂VASc) [34]

Основные факторы риска эмболических событий (ТИА, ОНМК, тромбоэмболия в анамнезе, возраст ≥75 лет)	2 балла
Клинически значимые неосновные факторы риска	По 1 баллу каждый
Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка (ФВ ≤ 40%)	1
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Женский пол	1
Возраст 65–74 года	1
Заболевания сосудов	1
Максимальное количество баллов — 9	
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	
ФВ — фракция выброса	

Принятие решения о назначении АСК или варфарина для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий согласно соответствующим рекомендациям [34] основывается на факторах риска, указанных в таблице 2.

После определения риска, в зависимости от количества баллов, принимается решение, что назначить: пероральные антикоагулянты, АСК или не назначать никакой антитромботической терапии (табл. 3, 4).

Что же делать, если пациентам, получающим антикоагулянты, например, варфарин по поводу фибрилляции предсердий или по другим причинам, требуется назначение дезагрегантов в связи с развитием ОКС или проведения чрезкожного коронарного вмешательства?

Поскольку присоединение АСК к антагонисту витамина К увеличивает частоту кровотечений, необходи-

Таблица 3. Подходы к профилактике тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий [34]

Категория риска	Индекс CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один основной фактор риска или ≥2 клинически значимых неосновных факторов риска	≥2	Пероральные антикоагулянты
Один клинически значимый неосновной фактор риска	1	Пероральные антикоагулянты или АСК 75–325 мг/сут
Нет факторов риска	0	АСК 75–325 мг/сут или не назначать антитромботические средства (предпочтительно)

Таблица 4. Индекс риска кровотечений HAS-BLED [34]

Клиническая характеристика	Число баллов (максимум 9)
Систолическое АД > 160 мм рт.ст.	1
Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт	1
Кровотечение и/или геморрагический диатез, анемия	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Лекарства (другие дезагреганты, НПВС) или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
нарушение функции почек — диализ, трансплантация почки или уровень креатинина в сыворотке ≥ 200 мкмоль/л; нарушение функции печени — хроническое заболевание печени или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина, по меньшей мере, в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).	
МНО — международное нормализованное отношение НПВС — нестероидные противовоспалительные средства АСТ — аспарагиновая трансаминаза, АЛТ — аланиновая трансаминаза	

мо четкое выполнение схемы назначения дезагрегантов и антикоагулянтов у пациентов, перенесших ОКС или подвергшихся ангиопластике и стентированию артерий. Ответ на этот вопрос мы вновь находим в рекомендациях по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий [34] (табл. 5). Так, пациентам, получающим антикоагулянты и перенесшим ОКС или стентирование,

необходима «тройная терапия» с последующей отменой дезагрегантов и пожизненным продолжением приема антагониста витамина К. Длительность «тройной терапии» зависит от типа установленного стента и риска кровотечений.

Плейотропные свойства АСК

Несмотря на то, что, АСК — один из самых изученных препаратов, у этого лекарственного средства открываются все новые свойства. Недавно Rothwell P. M. с соавт. провели мета-анализ 4 клинических испытаний, который включил 14033 пациентов, принимающих АСК [35]. Результаты этого анализа говорят о том, что прием АСК в дозах менее 75 мг/сут приводил к снижению заболеваемости и смертности от колоректального рака, особенно с локализацией в проксимальных отделах. Также был проведен анализ результатов 8 рандомизированных исследований, в которых 25570 пациентов ежедневно использовали АСК, на предмет изучения темпов снижения долговременного риска развития рака [36]. Снижение смертности от рака началось через 5 лет после начала приема АСК при раке пищевода, поджелудочной железы, мозга, легких и позже — при раке желудка, колоректальном раке. Положительный эффект не зависел от дозы АСК, пола, статуса курения, но снижение 20-летней смертности от рака было более значимым в возрасте 65 лет и старше. В большинстве публикаций за 2010–2011 г.г. [35–37] говорится о положительном эффекте 5-летнего приема АСК в дозе не ниже 75 мг/сут.

Таблица 5. Алгоритм назначения анти тромботической терапии пациентам, перенесшим чреозжные коронарные вмешательства [34]

Риск кровотечения	Вмешательство	Стент	Схема антикоагуляции
Низкий или средний (HAS-BLED 0–2)	Плановое	Без покрытия	1 мес: тройная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0) в виде монотерапии.
	Плановое	С лекарственным покрытием	3 мес (сиролимус), 6 мес (паклитаксел) — тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) и клопидогрел 75 мг/сут ^a (или АСК 100 мг/сут). Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0).
	ОКС	С покрытием или без покрытия	6 мес тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. До 12 мес: комбинированная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) и клопидогрел 75 мг/сут ^a (или АСК 100 мг/сут). Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0)
Высокий (HAS-BLED ≥ 3)	Плановое	Без покрытия	2–4 нед — тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Далее пожизненно: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0).
	ОКС	Без покрытия	4 нед — тройная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) + АСК ≤ 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут. Далее до 12 мес: комбинированная терапия — антагонист витамина К (МНО 2,0–2,5) и клопидогрел 75 мг/сут ^a (или АСК 100 мг/сут). Далее пожизненно — антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0).

^aАльтернативой может быть комбинированная терапия: антагонист витамина К (МНО 2,0–3,0) и АСК ≤ 100 мг/сут

Регулярное использование АСК, но не других НПВП, ассоциировано с 20% снижением риска постменопаузального рака груди независимо от эстрогенового или прогестеронового вариантов рака [37]. Кроме того, по данным других авторов, прием АСК уменьшает метастазирование рака груди. Наблюдается обратная корреляция между приемом АСК и раком яичников; риск развития рака эндометрия снижается при приеме АСК у женщин в постменопаузе и у женщин с ожирением [38].

Заканчивая изложение вопросов, касающихся использования АСК при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, хотелось бы подчеркнуть, что на фармацевтическом рынке нашей страны в настоящее время имеется немало монокомпонентных препаратов АСК. В последнее время появился новый препарат Тромбопол (Польфарма АО, Польша), который обладает определенными преимуществами. Тромбопол — препарат АСК, покрытый кишечнорастворимой оболочкой и выпускающийся в рекомендуемых дозах (75 и 150 мг), что делает его при-

менение довольно актуальным и безопасным. Учитывая, по сути, пожизненный прием препаратов АСК в большинстве клинических ситуаций, немаловажным фактом является и его доступная стоимость. В исследовании ИКАР показана терапевтическая эквивалентность Тромбопола оригинальному препарату АСК [39].

Заключение

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что крайне важным остается тот факт, что, несмотря на большое количество появившихся в последние годы на фармацевтическом рынке дезагрегантов, молекула АСК до сих пор остается одной из наиболее востребованной при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, и обоснованное ее применение с учетом баланса потенциальной пользы и риска является эффективным способом снижения сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Bokarev I.N., Popova L.V. On the 125th anniversary of acetylsalicylic acid. *Rational Pharmacother Card* 2011;7(4):492–500. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В. К 125-летию ацетилсалициловой кислоты. РФК 2011; 7(4): 492–500).
2. Gawaz M., editor. *Blood platelets – clinical relevance*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
3. 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.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
5. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6) приложение 2: 1–64).
6. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Recommendations of the All-Russian Society of Cardiology. *Rational Pharmacother Card* 2011; 5 (suppl): 1–71. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. РФК 2011; 5 (приложение): 1–71).
7. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force of the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1334–1381.
8. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 8(6) suppl 6: 1–20. Russian (Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) Приложение 6: 1–20).
9. Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32(22):2851–906.
10. Dippel D.W. The results of CAPRIE, IST and CAST. Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events. *International Stroke Trial*. *Chinese Acute Stroke Trial*. *Thromb Res* 1998; 92(1 Suppl 1):S13–S16.
11. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiol* 2007; Suppl 2: S1–113.
12. 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(13):1293–304.
13. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(12): 1404–1423.
14. Cleland J.G., Coletta A.P., Yassin A., et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Meeting 2009: AAA, RELY, PROTECT, ACTIVE-I, European CRT survey, German pre-SCD II registry, and MADIT-CRT. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(12): 1214–1219.
15. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19(4):585–667.
16. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
17. Mann J.I., Riccardi G. Evidence-based European guidelines on diet and diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14(6): 332–333.
18. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115(1): 114–126.
19. Soejima H., Morimoto T., Saito Y., Ogawa H. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thromb Haemost* 2010; 104(6): 1085–1088.
20. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95(10): 1218–1222.
21. Yeomans N.D., Lanas A.I., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795–801.
22. Abraham N.S., Hartman C., Castillo D. et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 323–332.
23. Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1502–1517.
24. 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; 13(2): 349–360.
25. Frans van de Werf, Jeroen Bax, Amadeo Betriu, Carina Blomstrom-Lundqvist et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–2945.
26. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
27. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation on ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8) prilozhenie: 415–500. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (8) приложение: 415–500).

28. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg 2010; 38 Suppl: S1–S52.
29. Valgimigli M., Campo G., Monti M., Vranckx P. et al. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation 2012; 125 (16): 2015–2026.
30. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: e 652–e 735.
31. Burger W., Chernitius J.M., Kneissl G.D., Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention—cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation—review and meta-analysis. J Intern Med 2005; 257: 399–414.
32. Spyropoulos A.C., Becker R.C. et al. The Perioperative Management of antithrombotic American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:2995–3395.
33. Poldermans D., Bax J.J., Boersma E., et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA) Eur Heart J 2009; 30: 2769–2812.
34. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31: 2369–2429.
35. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. Lancet 2010; 376:1741–1750.
36. Rothwell P.M., Fowkes F.G., Belch J.F., et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011; 377: 31–41.
37. Bardia A., Olson J.E., Vachon C.M., Lazovich D. et al. Effect of aspirin and other NSAIDs on postmenopausal breast cancer incidence by hormone receptor status: results from a prospective cohort study. Breast Cancer Res Treat 2011; 126(1): 149–155.
38. Prizment A.E., Folsom A.R., Anderson K.E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk for ovarian and endometrial cancers in the Iowa Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(2): 435–442.
39. Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Boychenko E. S. et al. Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR). Rational Pharmacother Card 2010;6(6):796–802. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Бойченко Е.С., и др. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР). РФК 2010; 6(6): 796–802).

Поступила: 27.07.2012

Принята в печать: 06.09.2012