

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Толпыгина^{1*}, С.Ю. Марцевич¹, Е.Н. Хосева², Н.В. Киселева¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² ОАО «АКРИХИН». 142450 Московская область, Ногинский район, пос. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

С.Н. Толпыгина¹, С.Ю. Марцевич¹, Е.Н. Хосева², Н.В. Киселева¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

² ОАО «АКРИХИН». 142450 Московская область, Ногинский район, пос. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Обсуждены вопросы, касающиеся применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются данные о механизмах действия АСК. Представлены данные об эффективности и безопасности применения препаратов АСК с целью первичной и вторичной профилактики, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях. Обозначены основные группы пациентов, которые нуждаются в назначении АСК с профилактической целью согласно современным клиническим рекомендациям. Рассматривается баланс между пользой и риском, связанным с её приемом, и способы повышения безопасности антиагрегантной терапии, в том числе за счет использования кишечнорастворимых форм АСК.

Ключевые слова: дезагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, первичная и вторичная профилактика, риск сердечно-сосудистых осложнений, агрегация тромбоцитов, безопасность терапии.

РФК 2012;8(2):205–210

Efficacy and safety of acetylsalicylic acid in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

S.N. Tolpygina¹, S.Yu. Martsevich¹, E.N. Khoseva², N.V. Kiseleva¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² "AKRIHIN" PLC. Kirova ul. 29, pos. Staraya Kupavna, Noginsk District, Moscow Region, 142450 Russia

Acetylsalicylic acid (ASA) use in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is focused. Mode of ASA disaggregation action is discussed. Data of randomized controlled trials on ASA efficacy and safety in primary and secondary prevention are presented. The main groups of patients who are required the ASA prevention according to current clinical guidelines are indicated. ASA benefit-risk ratio, as well as ways to improve the safety of antiplatelet therapy are presented, including use of enteric-soluble ASA forms.

Key words: disaggregation therapy, acetylsalicylic acid, enteric-soluble form, primary and secondary prevention, risk of cardiovascular complications, platelet aggregation, therapy safety.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):205–210

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stolpygina@gnicpm.ru

Введение

Основными причинами смертности населения в экономически развитых странах остаются заболевания, связанные с атеротромбозом. Так, по данным ВОЗ, в 2000 г. доля смертей от сердечно-сосудистых (ССЗ) и cerebro-васкулярных заболеваний (ЦВБ) составила 52% в структуре общей смертности, превосходя онкологические (24%) и инфекционные заболевания (19%). Предполагается, что к 2030 г. ежегодная смертность от ССЗ в мире вырастет до 24,2 миллионов человек. В связи с этим остро стоит вопрос об эффективности профилактических вмешательств, особенно в России, которая относится к странам с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [1].

Важную роль в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) и других патологических состояний, в основе которых лежит атеросклероз, играют нарушения свертываемости кро-

ви. Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромбов и реализуются в виде ишемической болезни сердца (ИБС), ишемической болезни мозга, периферического атеросклероза и т.д. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и становятся основой артериального тромба [2,3]. Именно тромбированные нестабильные бляшки являются главной причиной острых сосудистых катастроф. Характерной особенностью атеротромбоза является его неуклонное прогрессирование и системность поражения. Лица, перенесшие атеротромботический эпизод, имеют повышенный риск развития повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Например, после первого перенесенного ИМ вероятность развития второго (включая внезапную смерть) увеличивается в 5–7 раз, а мозгового инсульта (МИ) — в 3–4 раза. При ишемическом инсульте риск повторного инсульта увеличивается в 9 раз, а вероятность развития ИМ в 2–3 раза [4].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при любых проявлениях атеротромбоза. Ведущая

Сведения об авторах:

Толпыгина Светлана Николаевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Хосева Елена Николаевна — к.м.н., медицинский советник

ОАО «АКРИХИН»

Киселева Наталья Васильевна — к.м.н., в.н.с. отдела

эпидемиологии неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [5–7]. Во многом успехи, достигнутые в лечении и профилактике осложнений ССЗ за последние десятилетия, связаны с антитромботической терапией. Наиболее часто используемым дезагрегантом является ацетилсалициловая кислота (АСК), механизм действия которой связан с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов. Они играют ведущую роль в патогенезе воспаления, боли, лихорадки, и тромбоза А₂, вызывающего агрегацию тромбоцитов. Многие полезные эффекты АСК не зависят от ее антиагрегантного действия. АСК, подавляя образование тромбина и превращение фибриногена в фибрин, может тормозить образование тромба. При действии АСК нити фибрина «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их лизис. Важной особенностью действия АСК является ее способность стабилизировать нестабильную, т.е. «взрывоопасную» атероматозную бляшку. АСК подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (NK-kB) и интерлейкина-1 β), а также снижает уровень С-реактивного белка [8], что немаловажно, т.к. наличие воспаления увеличивает риск разрыва бляшки. Стабилизация атеросклеротической бляшки может происходить и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных радикалов [9]. В эксперименте установлено ингибирующее влияние АСК на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что также может замедлять процесс атерогенеза. АСК может повышать в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO)-синтазы, через которую реализуются его эндотелий-защитное и антиоксидантное действие [9]. Можно полагать, что все эти эффекты АСК также значимы для снижения риска ССО.

Роль ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике

Доказательная база применения АСК у лиц с ССЗ в настоящее время – одна из наиболее мощных. Так, по данным мета-анализа ATP (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включившего более 50 исследований и 100 000 больных, показано, что применение АСК с целью вторичной профилактики снижает СС смертность на 15% и частоту не смертельных сосудистых осложнений – на 30% [10]. В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration были проанализированы результаты 287 исследований, включивших более чем 200 000 пациентов высокого риска и изучавших антиагреганты как средства вторичной профилактики, было установлено, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых

событий приблизительно на 1/4, нефатального инфаркта миокарда – на 1/3, нефатального инсульта – на 1/4, сосудистой смерти – на 1/6 [10]. Хотя лишь в 7 из этих исследований изучалось действие антиагрегантов при неосложненной ИБС, и в них участвовало всего 2 920 больных, применение антиагрегантов достоверно снизило риск возникновения сердечно-сосудистых событий на 33%. В исследовании PHS, в подгруппе больных стабильной стенокардией напряжения, применение АСК привело к значительному снижению риска ИМ [11]. В Шведском исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2 035 больных стабильной стенокардией в течение 15 мес получали АСК 75 мг или плацебо на фоне антиангинальной терапии. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности – на 22–32% [12]. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных ИМ убедительно показало, что назначение АСК (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость этих больных уже через месяц лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого сердечно-сосудистого события на каждую 1000 наблюдений [13]. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц улучшения выживаемости и в последующие годы [14]. Наличие АГ является лишним доводом в пользу назначения АСК с целью длительной вторичной профилактики ССО, т.к. при мета-анализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 000 пациентов, страдавших и не страдавших АГ, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, а также риска нефатального ИМ, инсульта и суммарного риска основных ССО. В подгруппе больных с АГ (29 исследований; $n=10\ 600$) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов. Если у всех пациентов, включенных в мета-анализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД – 4,1% [15].

На основании данных, полученных в вышеуказанных исследованиях, современные клинические рекомендации считают, что антиагреганты, в первую очередь АСК, должны быть назначены всем больным со стабильно протекающей ИБС, не имеющим противопоказаний к ее назначению (класс рекомендаций I, уровень доказательства A). Лишь при непереносимости АСК, клинические рекомендации считают необходимым заменять его на клопидогрел (класс рекомендаций IIa).

Роль ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике

Поскольку эффект терапии антиагрегантами тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых ослож-

нений, роль их в первичной профилактике менее ясна, чем при вторичной. Это объясняется тем, что абсолютный риск осложнений у лиц без признаков ССЗ меньше, чем у лиц с установленными ССЗ и, соответственно, меньше вероятность получить пользу от антиагрегантов. Также достаточно высок риск получить побочные действия из-за длительного применения этих препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ряде случаев коррекция основных факторов риска ССЗ (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, снижение уровня АД) оказывается достаточной у данных пациентов для снижения риска ССО, а польза от дополнительного приема АСК не велика.

Наиболее четко роль ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике определена опубликованными в 2009 г. результатами мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration [16], включавшего 6 исследований с участием почти 95000 человек с низким сердечно-сосудистым риском. Важно, что этот мета-анализ (в отличие от многих других мета-анализов) использовал индивидуальные данные пациентов. Дозы АСК колебались от 50 до 500 мг в сутки, а длительность применения — от 3,7 до 10 лет. Мета-анализ показал, что применение АСК достоверно уменьшает риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий (он составил 0,51% при применении АСК и 0,57% в отсутствие приема АСК; $p < 0,0001$). Этот эффект обеспечивался за счет уменьшения риска возникновения нефатального ИМ, а риск инсульта и смертность от сердечно-сосудистых причин при применении АСК не менялись. В то же время, применение АСК достоверно увеличивало риск развития кровотечений из ЖКТ и внутричерепных кровотечений (0,1% в год при применении АСК 0,07% в год без применения АСК).

Недостаточно очевидное влияние АСК на смертность в первичной профилактике по данным предыдущих мета-анализов стало причиной проведения дополнительного анализа 9 контролируемых исследований, включавших 100 076 пациентов. Было показано, что АСК снизила общую смертность (отношение рисков [ОР] 0,94, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,88–1,00), количество случаев ИМ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69–1,00) и ишемического инсульта (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98), а также снизила совокупную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88, 95% ДИ 0,83–0,94) [17].

У больных с сахарным диабетом (СД) без признаков ССЗ целесообразность профилактического применения АСК с целью первичной профилактики до конца не ясна. Исследование, проводившееся в Японии в течение 4 лет и включившее 2 539 таких больных (JPAD), не выявило значимого влияния АСК на вероятность возникновения ССО [18]. В исследовании POPADAD (1 276 больных с СД 1-го или 2-го типа без ССЗ) также не было вы-

явлено влияния АСК на вероятность смерти от ИБС или инсульта и на вероятность ампутации конечностей [19].

Учитывая соотношение пользы и риска от назначения АСК, на сегодняшний день нет оснований рекомендовать широкое рутинное назначение АСК лицам без явных признаков ССЗ в качестве первичной профилактики, однако для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском применение АСК вполне оправдано (класс рекомендаций I, уровень доказательства A) [20–22]. Современные клинические рекомендации советуют решать вопрос о целесообразности назначения АСК лицам без признаков ССЗ на основании индивидуального риска. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ считают необходимым назначение АСК всем лицам с риском развития коронарных событий $> 1,5\%$ в год или 10-летним риском смерти от ССО по шкале SCORE $> 10\%$ при условии стабилизации АД [20,22], т.к. назначение АСК пациентам с повышенным уровнем АД связано с увеличением риска церебральных кровотечений. С другой стороны, основной причиной смерти больных АГ являются атеротромботические осложнения — инсульт и ИМ. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных АГ в условиях адекватной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска развития геморрагического инсульта [15]. В последних Европейских рекомендациях по АГ указано, что всем пациентам с АГ, имеющим повышенный риск ССО, следует назначать низкие дозы АСК при отсутствии противопоказаний и адекватном контроле АД (ДАД < 90 мм рт.ст.) [23].

В обновленных рекомендациях Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), 2009 г. [24] для первичной профилактики рекомендуется назначать АСК:

- мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска развития ИМ, поскольку в этом возрасте польза от АСК превышает риск осложнений (кровотечений);
- женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта.

В рекомендациях USPSTF указано, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения АСК в первичной профилактике у лиц в возрасте 80 лет и старше. Чтобы решить вопрос потенциальной профилактической эффективности АСК, следует учитывать исходный 10-летний сердечно-сосудистый риск [24].

Таким образом, практическому врачу при решении вопроса о необходимости профилактического назначения АСК лицам без ССЗ рекомендуется в первую очередь определить риск ССО, воспользовавшись шкалой SCORE. Если этот риск оказывается высоким, то необходимость в регулярном применении АСК очевидна, и АСК назначают в дозе 75–100 мг в день (при отсутствии абсолютных противопоказаний).

Выбор дозы АСК

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ изучена для широкого диапазона доз — от 30–50 до 1500 мг/сут [25], однако, согласно современным клиническим рекомендациям, с целью повышения безопасности лечения, АСК назначают в малых дозах. Минимальной эффективной при ССЗ считается доза АСК 75 мг/сут. Установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к существенному повышению эффективности лечения [25]. Объединенный анализ результатов 65 исследований, включивших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии не менее эффективно, чем средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1500 мг/сут) [10]. В рекомендациях Европейского Общества по атеросклерозу (2007 г.), для длительного применения с целью первичной профилактики сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (>3% в год) признана доза АСК 75–100 мг/сут [20]. В рекомендациях ВНОК по Кардиоваскулярной профилактике (2010 г.) оптимальной для длительного применения у пациентов со стабильной ИБС и стенокардией (вторичная профилактика) признана доза АСК 75–150 мг/сут [26]. При неотложных клинических состояниях, таких, как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК 160–325 мг, однако подчеркивается, что в каждой клинической ситуации, для исключения возможных побочных действий препарата, врачам желательно использовать наименьшую дозу АСК, которая доказала свою эффективность. Поскольку при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простаглицина и простагландина Е₂ слизистой желудка, это приводит к ослаблению его местного ulcerогенного эффекта.

Прерывание приема АСК и его последствия

Проведение длительной антитромботической терапии требует жесткого контроля ее безопасности, т.к. прекращение приема антитромбоцитарных препаратов по любой причине приводит к увеличению риска сосудистых осложнений, таких как ИМ [27] и инсульт [28]. Так, при прекращении приема АСК риск повторного инсульта в течение месяца повышается в три раза [28]. Проведено исследование «случай-контроль», включавшее пациентов в возрасте 50–84 лет, которым впервые была назначена АСК с целью вторичной профилактики после перенесенного ИМ. В результате сравнения в группе пациентов, прекративших прием АСК, был отмечен значительный рост риска развития нефатального ИМ или смерти от ИБС (ОР 1,43; 95% ДИ 1,12 – 1,84) и только нефатального ИМ (ОР 1,63; 95% ДИ 1,23 – 2,14) [29]. Развитие сосудистых осложнений наступает в среднем че-

рез 10 дней после прекращения приема АСК, что совпадает с продолжительностью его действия, и, вероятно, ведущую роль при этом играет резкое повышение активности тромбоцитов [30]. Причиной прекращения приема АСК в 10% случаев является развитие побочных эффектов, связанных с воздействием на ЖКТ, поэтому повышение безопасности длительной терапии АСК играет основную роль в обеспечении приверженности пациентов к антиагрегантной терапии.

Безопасность терапии АСК

Снижение риска ССО на фоне терапии антиагрегантами (особенно двойной антиагрегантной терапии) достигается ценой одновременного повышения риска побочных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны, прежде всего, с дозой препарата. Согласно результатам мета-анализа 31 рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, частота больших ЖК кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК — менее 1%, средние (100–200 мг/сут) — 1,56%, а высокие (283–1300 мг/сут) — более 5% [31]. Частота развития диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога) варьирует от 5,2% до 40% [32] и в 5–10% случаев становится причиной отмены препарата [33]. Механизм развития ЖК кровотечений, связанных с приемом АСК [32,34], обусловлен как ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, так и дозозависимым подавлением синтеза простагландинов в слизистой желудка. Таким образом, применение даже очень низких доз (30–50 мг/сут) АСК не может полностью исключить риск развития желудочно-кишечных осложнений, однако ulcerогенный эффект АСК усиливается при увеличении дозы препарата, поэтому ее надо назначать в минимальных эффективных дозах, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов. Так, при сравнении АСК в трех дозах (75, 150 и 300 мг/сут) относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений составлял соответственно 2,3, 3,2, 3,9. То есть, применение препарата в минимальной дозе сопровождалось снижением риска развития данного осложнения на 30 и 40% в сравнении с дозами АСК — 150 и 300 мг/сут [35]. Согласно результатам крупных популяционных исследований риск кровотечений из ЖКТ при применении низких доз АСК сравним с риском, ассоциированным с приемом других антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов [36].

Риск этих побочных явлений (образования язв и возникновения кровотечений) существенно возрастает при одновременном назначении ряда других лекарств, в первую очередь — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, анти-

коагулянтов. По данным рандомизированных контролируемых исследований, двойная антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрел) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ в 2–3 раза по сравнению с монотерапией АСК. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ на фоне двойной антиагрегантной терапии оценивается в 0,6–2,0% [37]. Все это свидетельствует о том, что предупреждение кровотечения, как и предупреждение тромбоза, должно являться целью лечения таких больных. Соответственно, оценка риска кровотечений является необходимым компонентом обследования перед назначением антикоагулянтов.

Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутричерепные кровоизлияния) и желудочно-кишечные кровотечения, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам мета-анализа, проведенного Международным комитетом по испытанию антитромбоцитарных препаратов в 2002 г., назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, однако их абсолютное количество в каждом исследовании не превышало 1 на 1000 пациентов в год. Важно отметить, что прием антитромбоцитарных препаратов привел к снижению риска ишемического инсульта на 30%, а общего количества инсультов — на 22% [10].

Пути повышения безопасности терапии АСК

Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых регистрировались язвенные кровотечения или другие осложнения язвенной болезни желудка. Кроме того, факторами риска кровотечения являются: пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *H. pylori*. Современные Клинические рекомендации считают обязательной задачей практического врача оценку соотношения между пользой и риском от назначения терапии антиагрегантами [38]. Всем больным с наличием язвенного анамнеза и, особенно, с наличием язвенных кровотечений в анамнезе, необходимо проводить тест на наличие *H. pylori*. В тех случаях, когда он дает положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза. Для эрадикации *H. pylori* рекомендуют терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) с кларитромицином (500 мг) в сочетании либо с амоксициллином (1000 мг), либо с метронидазолом (500 мг). Все эти препараты назначаются 2 раза в день в течение 10–14 дней, они обеспечивают эрадикацию в 90% случаев. Метронидазолу отдают предпочтение у больных, имеющих аллергию к пенициллину [37,39]. Значитель-

но более эффективны в предотвращении язв, вызванных антиагрегантами, препараты из группы ИПП. В эндоскопических исследованиях было показано, что лансопразол и омепразол существенно снижают риск гастродуоденальных повреждений у больных, принимающих АСК в дозе 300 мг в сутки. Эти данные получили подтверждение в эпидемиологических исследованиях, показавших, что у больных, получающих ИПП, вероятность кровотечений из верхней части ЖКТ на фоне терапии АСК была значительно меньше, чем у больных, не получавших ИПП [39]. Современные Клинические рекомендации настаивают на одновременном назначении антиагрегантов именно с ИПП всем больным с язвенным анамнезом, а также больным, имеющим более 1 фактора риска кровотечения (к таким факторам относят: возраст старше 60 лет, одновременное назначение кортикостероидов, клинические признаки диспепсии) [37,39]. Замена АСК на клопидогрел у больных с анамнезом желудочно-кишечных кровотечений оказалась менее эффективной и приводила к большему количеству повторных кровотечений, чем продолжение терапии АСК в комбинации с ингибитором протонной помпы [40].

Применение кишечнорастворимых или буферных лекарственных форм АСК теоретически может быть более безопасным [38,41]. Таблетки АСК, выпускаемые в кишечнорастворимой форме (КРФ), покрыты оболочкой, в состав которой входят компоненты (целлюлоза, силикон и др.), позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок. Это устраняет местный повреждающий эффект аспирина на слизистую оболочку желудка и улучшает переносимость лечения больными [42]. Безопасность и переносимость КРФ АСК изучалась в многоцентровом проспективном исследовании с участием 577 врачей из Германии [43,44]. В исследование были включены 1156 пациентов, получавших КРФ АСК, и 1570 пациентов, принимавших обычные таблетки АСК и переведенные в дальнейшем на прием КРФ АСК. Наблюдалась пациенты в течение 2-х лет. В исследовании фиксировались не только «большие» (кровотечения из ЖКТ), но и «малые» (изжога, диспепсии) нежелательные явления, характеризующие переносимость препарата. Результаты исследования свидетельствовали о снижении частоты развития нежелательных явлений после замены обычной таблетки АСК на КРФ АСК: доля больных, предъявляющих жалобы на изжогу, достоверно уменьшилась с 37,5% до 19,1% после трех месяцев приема КРФ АСК и до 10,5% после 2-х лет терапии. При этом, если в начале исследования у 3,3% пациентов имелась изжога тяжелой формы и у 13,7% — средне-тяжелой, то к концу исследования таковые ее формы отсутствовали. При приеме КРФ АСК достоверно сократилась распространенность чувства переполнения/наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 месяца терапии, и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения, т.е. выявлено, что при

длительном (двухгодичном) применении АСК наилучшая переносимость была у КРФ АСК по сравнению с обычной формой АСК. В России недавно был зарегистрирован единственный монокомпонентный препарат АСК Тромбопол (Польфарма, Польша), выпускаемый в кишечнорастворимой форме в дозах 75 и 150 мг, показавший терапевтическую эквивалентность в сравнительном перекрестном исследовании с оригинальным препаратом Аспирин Кардио (BAYER, Германия) [45]. Хотя на сегодняшний день и нет прямых доказательств их менее выраженного влияния на риск развития кровотечений из ЖКТ, полученных в результате рандомизированных клинических исследований, КРФ формы АСК использовались в ряде крупных кли-

нических исследований, показавших эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике ССО [46].

Заключение

Обоснованное применение АСК с целью первичной и вторичной профилактики согласно принципам доказательной медицины в рекомендуемых дозах и с учетом баланса потенциальной пользы и риска, является эффективным способом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература

- Global strategy for prevention and control of non-communicable disease. Geneva: WHO; 2008.
- Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitlev S.B. et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP - angina treatment pattern). *Kardiologiya* 2003;43(5):9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитлев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9–15).
- Komarov A.L., Panchenko E.L. The value of antiplatelet therapy for prevention of atherosclerosis. *Russkii meditsinskiy zhurnal* 2003; 11(19): 1102–1106. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. *Русский Медицинский Журнал* 2003; 11(19): 1102–1106).
- Panchenko EP, Belenkov Iu.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in ambulatory patients in Russian Federation (according to materials of international register REACH). *Kardiologiya* 2008;48(2):17–24. Russian (Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008; 2: 17–24).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 3: 1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007;6 (6) Приложение 3: 1–32).
- Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3) Suppl. 513S–548S.
- Tran H., Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292 (15): 1867–1874.
- Cleland JGF. Aspirin. In: Mann D.L., ed. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. New York: Elsevier Science; 2004: 660–669.
- Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1345–51.
- McConnell H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835–839.
- Juul-Møller 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(8833):1421–1425.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2(8607): 349–360.
- Baigent C, Collins R, Appleby P et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316(7141): 1337–1343.
- 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(9118): 1762–66.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678):1849–60.
- Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of Aspirin on Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 2011; 124(7): 621–629.
- Okada S, Morimoto T, Ogawa H et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators. *Diabetes Care* 2011;34(6):1277–83.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:1840.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen R et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of 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 Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1–113.
- Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 776S–814S.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:199–233.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–1187.
- Calonge N, Pettiti DB, DeWitt TG, et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
- Patrono C., Collier B., FitzGerald GA Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):234S–264S.
- National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–35. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–42).
- Collet J.P., Montalescot G., Blanchet B. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
- Moyer P. Repeat Ischemic Stroke More Likely With Interruption of Aspirin Prophylaxis. 30th International Stroke Conference. February 2–4, 2005; New Orleans, Louisiana. Abstract P87.
- Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011; 343:d4094.
- Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3): 456–9.
- Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomized controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 1999;353:2179–84.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcer. Members of the AdHoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2037–46.
- Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. *Dig Liver Dis* 2002; 33 (Suppl 2): S29–S34.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287–94.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
- García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostini L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33–9.
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122(24):2619–2633.
- Scheiman JM. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 Suppl 4:23–31.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on 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. *Circulation* 2008; 118(18):1894–1909.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
- Edgar B, Bogtöft C, Lagerström PO. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Biopharm Drug Dispos* 1984; 5(3): 251–60.
- Kelly J.P., Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–141.
- Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung der Deutschen Gesellschaft Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiologie* 2003; 92: 501–521.
- Kubler W, Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. *Z Kardiologie* 2005; 93: 66–73.
- 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).
- National guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Rational Pharmacother Card* 2010;7(5) suppl: 1–72. Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *РФК* 2011; 7(5) приложение: 1–72).

Поступила: 07.02.2012
Принята в печать: 11.03.2012