



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія

№ 4 Листопад 2011 р.

# Основы антитромбоцитарной терапии: АСК в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Как известно, антитромбоцитарное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК), родоначальницы дезагрегантов, связано с необратимым ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> – мощного вазоконстриктора, ответственного за уровень экспрессии гликопротеинового комплекса GP IIb/IIIa на мембранах тромбоцитов. Другие представители класса – тииенопиридины (тиклопидин, клопидогрель, прасугрель) и нетииенопиридиновые селективные блокаторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> (кангрелор, тикагрелор) – подавляют агрегацию без прямого воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты путем устранения активизирующего влияния АДФ. Тиклопидин и клопидогрель также способны препятствовать агрегации, индуцируемой коллагеном и тромбином.

Кроме них, существуют аналоги прямых антагонистов рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub> и ингибиторов рецепторов PAR-1, селективно влияющих на тромбиновый путь активации тромбоцитов. Наконец, фармакологический эффект блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa-рецепторов для парентерального введения реализуется благодаря предотвращению «сшивания» тромбоцитов молекулами фибриногена на конечном этапе агрегации.

По всей видимости, тромбоксановый путь активации экспрессии гликопротеинового комплекса является наиболее важным из изученных механизмов агрегации. Кроме того, имеются данные, что, помимо ингибирования ЦОГ-1, АСК оказывает антикоагулянтный и профибринолитический эффекты.

АСК соответствует практически всем современным критериям оптимального антитромбоцитарного препарата, обладая доказанной эффективностью при тромбозах любой локализации, не требуя усиленного лабораторного контроля во время применения и являясь доступной с экономической точки зрения. Поэтому, несмотря на появление новых антитромботических средств, АСК по-прежнему остается эталонным препаратом для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Доказательная база эффективности применения дезагрегантов беспрецедентно велика: еще в 2002 году был проведен метаанализ результатов 287 исследований,

в которых принимали участие около 200 тыс. пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Две трети из этих работ были посвящены изучению антитромботической активности АСК, а остальные – изучению эффективности клопидогреля. В итоге было доказано, что длительный прием АСК на 20-25% сокращает риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин, принятых за комбинированную первичную точку. Установлено, что за два года лечения с применением АСК удается предупредить 36 серьезных сосудистых событий на тысячу пациентов с ИМ в анамнезе (аналогичные данные были получены в группе испытуемых с перенесенными транзиторной ишемической атакой (ТИА) или ишемическим инсультом (ИИ)). Терапия АСК на протяжении месяца способствовала предотвращению 38 событий на тысячу пациентов с острым ИМ; за 3 недели лечения было предотвращено 9 событий из тысячи участников с острым ИИ. Абсолютное значение редукции риска среди остальных лиц высокого кардиоваскулярного риска составило 22 события на тысячу леченых за 2 года, причем достоверный положительный результат был получен у больных стабильной стенокардией, периферическими заболеваниями артерий, фибрилляцией предсердий.

На сегодняшний день длительное применение низких доз АСК (75-150 мг/сут) остается оптимальным

вариантом медикаментозной профилактики артериальных тромбозов у большинства пациентов с ИБС, не имеющих противопоказаний к ее проведению. Клопидогрель, тиклопидин демонстрируют аналогичные показатели эффективности и безопасности, но в отличие от АСК являются более дорогостоящими препаратами. Их назначение целесообразно при непереносимости препаратов АСК, например у пациентов с бронхоспазмом.

Некоторое преимущество клопидогреля по сравнению с АСК в предупреждении повторных атеротромботических нарушений было показано в исследовании CAPRIE. В нем суммарный риск серьезных сердечно-сосудистых событий был на 8,7% ниже в группе клопидогреля, а риск ИМ – меньше на 19,2%, чем у пациентов, принимавших АСК. Разница была особенно выраженной в группе лиц с обширным атеросклеротическим поражением, установленным одновременно в нескольких сосудистых бассейнах. В то же время наличие различий в механизмах антиагрегантного действия АСК и клопидогреля позволяет сделать предположение о том, что в комбинации эти препараты способны обеспечить лучшую профилактику атеротромботических осложнений у больных ИБС. Такая точка зрения нашла свое подтверждение в публикациях результатов ряда рандомизированных контролируемых исследований (CURE, CREDO, COMMIT, CLARITY-TIMI 28). В настоящее время комбинированная антитромботическая терапия клопидогрелем и АСК показана при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST или без нее, в том числе при чрескожной коронарной ангиопластике. Однако сочетанный прием этих препаратов нецелесообразен у пациентов с множественными факторами риска атеротромбоза, стабильной стенокардией, постинфарктным кардиосклерозом, нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе, у больных с фибрилляцией предсердий с невысоким риском тромбоэмболий или при непереносимости варфарина, поскольку польза двойной антитромботической терапии в данном случае сомнительна. Кроме того, увеличение риска кровотечений является еще одним доводом против одновременного длительного применения АСК и клопидогреля у пациентов вышеперечисленных категорий.

У пациентов высокого риска число предотвращенных серьезных сосудистых событий существенно превышает частоту кровотечений, возникающих на фоне антитромбоцитарной терапии низкими дозами АСК. Результаты рандомизированных клинических и обсервационных исследований в группах лиц с установленной сердечно-сосудистой патологией показали, что прием препарата на протяжении года позволяет

предупредить от 10 до 20 фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на каждую 1000 леченых пациентов. В то же время риск серьезных осложнений (кровотечений) среди них составлял 1-2 случая на 1000 пациентов, а частота возникновения летального геморрагического инсульта – 1-2 случая на 10 тыс. больных за год. Такое соотношение пользы и риска не оставляет сомнений в том, что длительное применение АСК вполне оправдано у пациентов данной категории.

Долгое время оставалось неясным, может ли длительный прием низких доз АСК быть так же полезен формально здоровым людям, которые не имеют сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, но принадлежат к группам низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Эффективности АСК в первичной профилактике было посвящено шесть исследований, включивших 92 873 испытуемых (BDS, USP, TPT, HOT, 3P, WHS). Средняя продолжительность наблюдения в них составила около 6 лет. По итогам метаанализа данных, полученных в ходе этих испытаний, профилактический прием АСК позволил снизить частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на 15% ( $p < 0,001$ ), нефатального ИМ – на 24% ( $p < 0,001$ ), уровень заболеваемости ИБС – на 23% ( $p < 0,001$ ). Достоверного положительного влияния на частоту возникновения инсультов, уровень сердечно-сосудистой и общей смертности отмечено не было. Таким образом, АСК эффективна в первичной профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости, препятствует развитию нефатального ИМ, но не влияет на сердечно-сосудистую смертность. Вместе с тем в общей популяции прием АСК ассоциировался со значительным увеличением числа жизнеопасных экстра- и интракраниальных кровотечений, в том числе летальных, информация о которых полностью нивелирует эффект данного профилактического фармакологического вмешательства. Многие согласны с мнением, что систематический прием АСК может быть рекомендован только тем пациентам, 10-летний риск сердечно-сосудистой заболеваемости которых превышает 6%.

Отдельный интерес представляют возможности первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости у лиц с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП). На протяжении последнего десятилетия продолжают поступать сообщения о том, что АСК менее эффективна у больных СД во влиянии на конечные сосудистые исходы. Несмотря на это, низкие дозы (75-162 мг/сут) можно рекомендовать к применению у пациентов с СД высокого сердечно-сосудистого риска (более 10% по SCORE) без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, не имеющих высокого риска экстра- и интракраниальных кровотечений.

Post hoc анализ исследования HOT в подгруппах больных артериальной гипертензией с нарушенной и сохранной функцией почек продемонстрировал эффективность применения АСК в снижении частоты сосудистых событий и общей смертности на фоне сниженной скорости клубочковой фильтрации. В то же время увеличение риска жизнеопасных кровотечений преобладало над возможной пользой ежедневного применения АСК в дозе 75 мг/сут у пациентов с ХБП. В связи с этим на сегодня широкое рутинное использование АСК в этой когорте больных не рекомендовано.

Использование минимальной эффективной дозы АСК (от 50 до 160 мг/сут) в течение длительного времени в настоящее время является наиболее подходящей стратегией для достижения максимальной эффективности и минимизации риска побочных реакций. Минимальные дозы препарата, эффективные в той или иной группе пациентов высокого кардиоваскулярного риска при различной сердечно-сосудистой патологии, представлены в таблице.

**Таблица. Минимальные дозы АСК, эффективные в разных группах пациентов высокого кардиоваскулярного риска (по С. Patrono et al.)**

Группы пациентов высокого кардиоваскулярного риска	Минимальная эффективная доза, мг
ТИА или ИИ в анамнезе*	50
Пациенты мужского пола высокого кардиоваскулярного риска	75
Артериальная гипертензия	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Гемодинамически значимый стеноз сонных артерий*	75
Истинная полицитемия	100
Острый ИМ	160
Острый ИИ*	160

\*Эффективность применения АСК в большей дозе изучалась, но подтверждена не была.

Для увеличения безопасности и переносимости антитромбоцитарной терапии ведущими разработчиками фармацевтической продукции был предложен ряд усовершенствованных препаратов АСК, среди которых можно выделить кишечнорастворимые, комбинированные с антацидами формы, а также буферные, быстрорастворимые, местные или средства с контролируемым высвобождением действующего вещества. Предположительно, все они сходны по профилю безопасности, но только благодаря использованию кишечнорастворимой АСК были получены наиболее значимые успешные результаты профилактического антиагрегантного лечения как в крупных клинических исследованиях, так и в повседневной практике, в том числе и по причине лучшей ее переносимости. D.W. Vanoob et al. приводят данные, подтверждающие, что использование

кишечнорастворимых форм сопряжено с меньшей гастроинтестинальной токсичностью по сравнению с обычной АСК. Результаты работы J. Walker et al. свидетельствуют о том, что применение кишечнорастворимой формы АСК ассоциировалось со снижением выраженности повреждений слизистой желудочно-кишечного тракта, о чем свидетельствовали данные эндоскопических исследований. **Пациенты, длительно принимающие кишечнорастворимую форму препарата, реже предъявляют жалобы на изжогу, боли в животе и другие диспепсические расстройства, которые могут неблагоприятным образом повлиять на формирование приверженности к антитромботической терапии.** Последнее обстоятельство не стоит недооценивать, ведь согласно современным представлениям для эффективной вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий необходимо, чтобы пациент продолжал прием низких доз АСК так долго, насколько это возможно. Считается, что прием АСК можно прекращать только на короткое время, например на период проведения оперативного

вмешательства или инвазивной процедуры. В таком случае следует тщательно оценивать не только индивидуальный риск атеротромбоза, но и индивидуальный риск возникновения кровотечений.

**В заключение следует подчеркнуть, что систематический длительный прием низких доз АСК является основой первичной и вторичной сердечно-сосудистой профилактики, направленной на снижение заболеваемости и смертности кардиологических больных. Кишечнорастворимые формы АСК обладают убедительной доказательной базой эффективности и безопасности у пациентов разных категорий, и их назначение является предпочтительным в связи с лучшей переносимостью, способствующей формированию стойкой приверженности к терапии дезагрегантами.**

Подготовила **Алена Бугаева**