

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменимая

Часть первая



Н.В. Хомяк, к.м.н.,
кафедра общей
и клинической
фармации
Днепропетровского
государственного
медицинского
университета

Ацетилсалициловая кислота (АСК) входит в список важнейших лекарственных средств (ЛС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], а также в перечень ЛС, подлежащих реимбурсации по Государственной программе «Доступні ліки» [2]. Она является также одним из самых потребляемых препаратов: ежегодно мировая фарминдустрия производит >40 000 тонн АСК, из которых 35 тонн потребляются каждый день только в США [3, 4].



Фармакодинамика АСК

Еще в 1967 г. Quick обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения; тогда же было установлено, что АСК ингибирует агрегацию тромбоцитов [21]. J.H. Smith и A.L. Willis описали механизм действия АСК, связанный с ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов [22] путем ацетилирования специфических остатков серина в изоферментах СОХ-1, а в 1971 г. J.R. Vane предположил, что результатом этого является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) [23].

В настоящее время эффекты АСК достаточно хорошо изучены, однако исследования продолжают и находятся все новые грани действия этого известного препарата. **Только в PubMed имеется >72,5 тыс. публикаций, посвященных различным аспектам действия АСК.**

На какие патогенетические механизмы тромбообразования она влияет?

В основе макро- и микротромбообразования лежат многочисленные механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов; в частности, наблюдается ускоренный и турбулентный ток крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и

«обнажению» коллагена, который является одним из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты активируются метаболитом арахидоновой кислоты тромбоксаном А₂ (ТхА₂), а также другими проагрегантами [19]. Выработанный при активации тромбоцита ТхА₂ действует на тромбоциты двояко, вызывая изменения их конфигурации (из диска тромбоцит превращается в шар), способствует образованию отростков, а также активации гликопротеиновых комплексов (рецепторов) П_б/П_а. Последние связывают фибриноген, который, образуя мостики между отдельными тромбоцитами, обеспечивает образование тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеивание их (адгезия) к стенке сосуда, образуя белый тромб [24]. Кроме того, во многих работах показана роль ТхА₂ как мощного медиатора, повышающего капиллярную проницаемость и дестабилизацию клеточных мембран, стимулирующего цитолиз миоцитов и эндотелиальных клеток, провоцирующего вазоконстрикцию [25], что также способствует тромбообразованию.

Основной механизм действия АСК на свертываемость крови (как и других обладающих антиагрегантным эффектом НПВП) состоит в инактивации ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – ЦОГ, а именно ее изофермента ЦОГ-1,

локализованной в тромбоцитах, следствием чего является уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей ПГ G₂ и ПГ H₂, служащих предшественниками ТхА₂ [26].

В отличие от других НПВП, АСК обладает необратимым действием на ЦОГ-1, которое клинически может быть оценено по удлинению времени кровотечения [27]. Однажды попав под действие АСК, ацетилирующей его ферменты, тромбоцит теряет способность к синтезу ТхА₂ и агрегации до окончания своего жизненного цикла, составляющего 9-11 суток, поскольку он является безъядерной клеткой и не ресинтирует новые ферменты [28].

ЦОГ-2 в 50-100 раз менее чувствительна к действию АСК [29], поэтому влияние АСК на изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) имеет дозозависимый характер:

малые дозы (до 325 мг) оказывают дезагрегационное действие (тормозят агрегацию тромбоцитов), при этом уровень простаглицина, который является мощным естественным вазодилататором и антиагрегантом, сохраняется достаточно высоким. В более высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов и снижение образования простаглицина [30];

средние дозы (1,5-2 г) оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

большие дозы (4-6 г) обладают противовоспалительным эффектом.

Бытует мнение, что селективность малых доз АСК также обусловлена наибольшим воздействием препарата на ЦОГ-1 тромбоцитов в системе портального кровообращения, поэтому больший ингибирующий эффект оказывается именно на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицина; антитромбоцитарный эффект препарата проявляется до его распределения в системном кровотоке [31].

В связи с новыми находками в биохимии атеросклероза в последние годы значительно возрос интерес к роли в атерогенезе и тромбогенезе противовоспалительных факторов – липоксинов, резолвинов, протектинов. Есть мнение, что дисбаланс между ними, с одной стороны, и провоспалительными лейкотриенами, с другой, способствует повреждению сосудистой стенки, в т. ч. атеросклеротической бляшки, и, как следствие, – образованию тромба.

В этом отношении интересен еще один тип фармакологических эффектов АСК, который является результатом модулирования (не торможения!) активности ЦОГ-2 и превращения ее в липоксигеназу. Последняя продуцирует из арахидоновой кислоты 15(R)-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту

(15R-НЕТЕ) вместо предшественника ПГ – ПГ H₂. 15R-НЕТЕ в дальнейшем метаболизируется в липоксин А₄, известный как аспирин-индуцированный липоксин [32], причем другие НПВП такого действия не оказывают.

Этот липоксин обладает противовоспалительными свойствами; он относится к семейству специализированных медиаторов, которые играют ключевую роль в разрешении воспаления и регенерации тканей [33]. Кроме того, аспирин-индуцированный липоксин может также уменьшать эндотелиальную дисфункцию, стимулируя NO-синтазу в эндотелии, а также тормозить атерогенез благодаря антиоксидантному действию и усилению обратного транспорта холестерина [34]. Помимо липоксина, ацетилированная ЦОГ-2 способствует продукции резолвинов и протектинов из ω-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые (как и липоксины) проявляют противовоспалительные эффекты и способствуют нормализации окислительно-восстановительного статуса [33]. Схематически эффекты АСК представлены на рисунке 1.

Фармакокинетика и лекарственные формы АСК. Преимущества желудочнорастворимой формы

Желудочнорастворимая (простая) форма АСК хорошо всасывается в желудке благодаря тому, что низкий рН предотвращает ее деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Кишечнорастворимые формы обеспечивают высвобождение действующего вещества в верхней части тонкого кишечника, где уровень рН почти нейтральный, следовательно, инактивация АСК происходит быстрее; биодоступность препарата составляет ≈50% [46, 47].

При использовании АСК в желудочнорастворимой форме концентрация в плазме крови достигает пика через 30-40 мин, а подавление функции тромбоцитов наблюдается через 1 ч после приема, при этом антитромботическое действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, что позволяет назначать ее 1 р/сут [48].

Особенности фармакокинетики АСК определяют преимущества простой формы АСК перед ее кишечнорастворимыми формами в антиагрегантной активности [49]: были подтверждены в 3 раза более быстрое достижение пика концентрации и в 5 раз более высокая максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови после приема простой АСК по сравнению с кишечнорастворимой формой, что

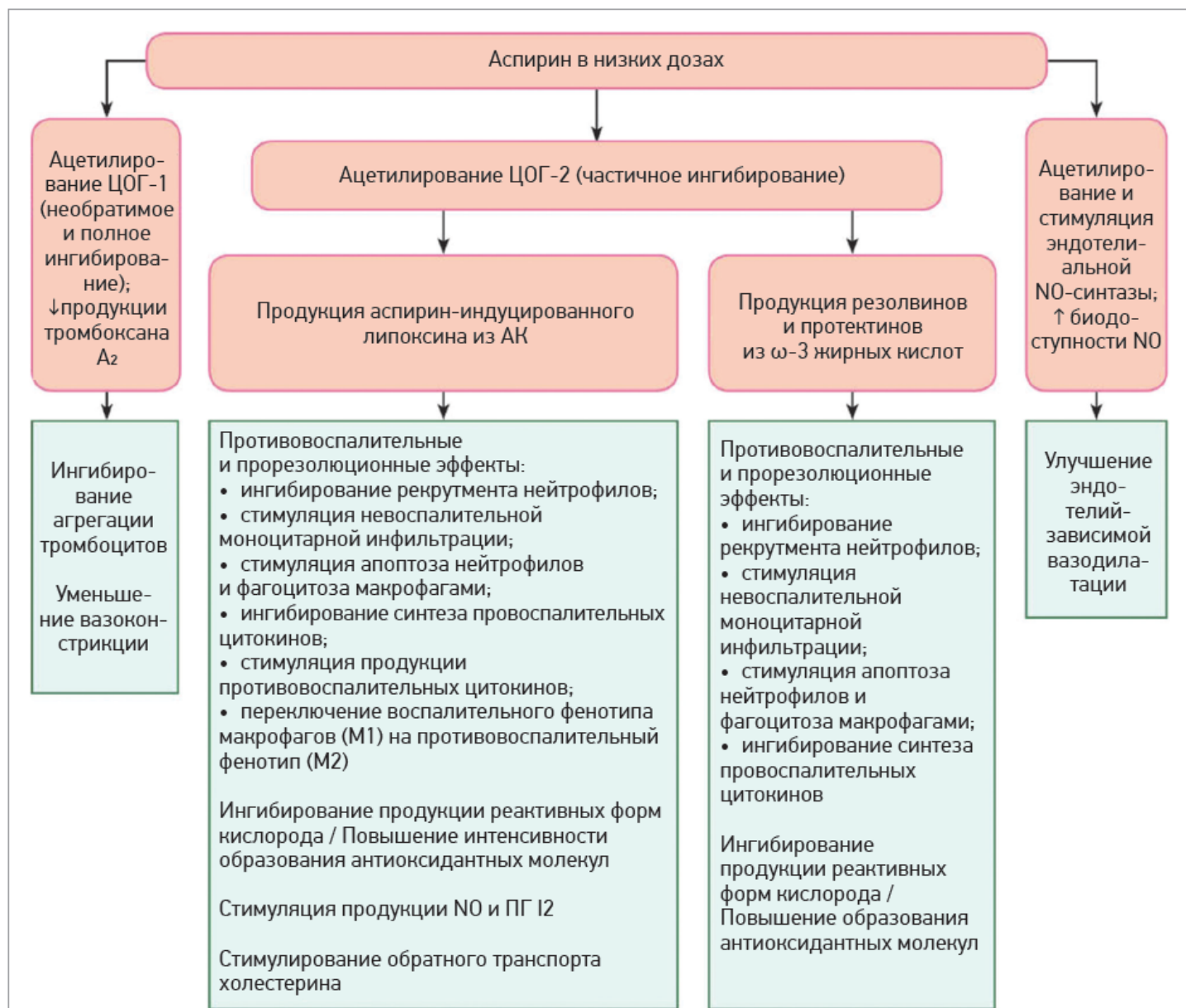


Рис. 1. Основные протекторные эффекты низких (антитромбоцитарных) доз АСК [36, 37]

Примечания: АК – арахидоновая кислота; ПГ I2 – простагландин I2 (простаглицлин); NO – оксид азота.

способствовало более предсказуемому и быстрому (через 60 мин) развитию антиагрегантного эффекта.

Кишечнорастворимые формы (энтерики) за счет более медленного всасывания формируют максимальную концентрацию АСК в плазме крови через 3-4 ч; это время может быть существенно увеличено при хронических воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте, сахарном диабете (СД) и др.) [50].

Если разжевать таблетку кишечнорастворимой формы АСК, скорость развития максимального антиагрегационного действия наступает, как и при использовании желудочнорастворимых форм [51].

Дозы АСК

В соответствии с данными известного метаанализа 2002 г. Antithrombotic Trialists' Collaboration, наиболее высокий протекторный эффект относительно снижения риска ССО на фоне применения АСК отмечался при ее использовании в низких дозах (75-150 мг), составляя 32%. В высоких (500-1500 мг) и средних (160-325 мг) дозах он составлял 19 и 26% соответственно [7].

Подобное явление некоторые авторы связывают с тем, что дозы АСК >300 мг/сут способствуют снижению синтеза простаглицлина (антиагреганта и

вазодилатора) за счет ингибирования ЦОГ-2, что увеличивает риск тромбообразования и, как следствие, сосудистых событий [52].

Кроме того, в статье [53] было показано, что увеличение дозы АСК >100 мг/сут сопровождается повышением риска геморрагических осложнений, а прием АСК в дозах <75 мг/сут недостаточно эффективно предотвращает ИМ и инсульты, поэтому в настоящее время большинством экспертов доза АСК 75-100 мг/сут признана оптимальной для вторичной профилактики ИИ и других ССО.

В то же время в последние годы появились данные, что на выбор дозы АСК определенное влияние может оказать масса тела пациента и, соответственно, распределение препарата: при увеличенной массе тела для создания эффективной концентрации могут потребоваться более высокие дозы АСК (при массе >120 кг – 150 мг АСК), однако они могут оказаться чрезмерными у пациентов с низкой массой тела из-за снижения выработки эндотелиального простациклина на фоне избыточной концентрации АСК. Эти особенности следует учитывать в практике, поскольку масса тела может быть одним из факторов, определяющих клиническую эффективность АСК [54, 55].

Режим применения АСК

Наиболее часто рекомендуемая схема применения АСК для планового лечения включает однократный прием 75-150 мг препарата в день. Если требуется быстрое и полное ингибирование тромбоцитов (например, при ангинозном приступе), первая доза АСК должна составлять 150-300 мг [56].

Когда наиболее рационально принимать АСК? Поскольку было показано, что риск инфарктов и инсультов достигает пика в утренние часы [57], утвердилась рекомендация принимать препарат для антиагрегантной терапии в вечернее время, чтобы к утру был достигнут максимум профилактического эффекта [58].

Учитывая то, что АСК действует на тромбоцит необратимо (все время его жизни), разовое нарушение режима при приеме препарата не приведет к синдрому рикошета, однако курсами принимать АСК опасно: такой режим может привести к возрастанию риска тромбоза. В исследовании [59] показано, что активация тромбосанзависимой агрегации тромбоцитов после прекращения приема АСК происходит быстро, причем имеется нелинейная зависимость между активностью тромбоцитарной ЦОГ и синтезом тромбосана. С другой стороны, была отмечена способность даже небольших коли-

честв тромбосана, продуцируемого незаблокированными тромбоцитами, индуцировать агрегацию тромбоцитов и повышать риск тромбообразования через 1-2 нед. Такая тенденция сохранялась и спустя более продолжительное время: через 31-180 дней после прекращения приема АСК значимо (почти в 1,5 раза) повышается риск развития ИМ и смерти от ИБС [60].

Разъяснительная работа с пациентами (многие считают целесообразным самостоятельно начинать профилактический курсовой прием АСК), выбор категории пациентов, которым действительно нужна терапия АСК, а также формирование приверженности к ее приему является важной задачей работы с больными, которые должны получать антиагреганты (особенно для вторичной профилактики). Подтверждением этого являются результаты шведского исследования (2017). Были проанализированы данные Шведского регистра, куда вошли 601 527 больных, принимавших ≈3 лет с целью первичной или вторичной профилактики АСК в низких дозах со средней приверженностью к лечению >80%. Было показано, что у пациентов в возрасте >70 лет с предшествующими ССЗ риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) (сразу после прекращения лечения и в дальнейшем) из-за прекращения приема препарата оказался выше на 46%. Среди больных, которые использовали АСК в качестве первичной профилактики, прекращение терапии АСК также сопровождалось увеличением риска ССО, но меньшим (на 28%) [61].

Первичной профилактике ССЗ посвящен целый ряд КИ, в которых были получены достаточно противоречивые результаты: очень оптимистичные в 1988-2005 гг., однако показавшие меньшую эффективность и небезопасность в последующие годы [62].

Однако в последнем обзоре 2019 г. (13 рандомизированных КИ (РКИ), n=164 225, средний возраст – 62 года) была подтверждена эффективность первичной профилактики АСК (с учетом рисков, особенностей сопутствующей патологии, возраста и т. п.), превышающая в ряде клинических ситуаций риски развития кровотечений [63].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСК У ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ БЕЗ ССЗ

В большинстве случаев назначение АСК здоровым людям не рекомендуется как рутинная мера, однако есть ряд исследований, в которых отмечаются позитивные результаты ее приема.

В 1989 г. в исследовании Physicians' Health Study (США), в которое было включено 22 000 врачей-

мужчин в віці 40-84 роки, в групі здорових осіб, приймавших АСК (325 мг/сут), в середньому через 5 років відмічено зменшення ризику розвитку ІМ на 44% (порівняно з аналогічною групою обстежуваних без прийому АСК) [5].

В великому рандомізованому дослідженні Women's Health Study, в якому, навпаки, не отримали таких вражаючих результатів по зниженню ризику розвитку ССЗ і серцевої смерті. В дослідженні прийняли участь 39876 здорових жінок в віці >45 років, які впродовж 10 років приймали по 100 мг АСК через день. Назначення препарату сприяло зниженню на 17% ризику розвитку будь-якого інсульту (ішемічного – на 24%) і на 22% – транзиторної ішемічної атаки (ТІА), не впливаючи при цьому достовірно на нефатальний ІМ і смерть від серцево-судинних причин. Частота шлунково-кишкових кровотеч була трохи вище, ніж в плацебо (4,6 і 3,8% відповідно). Інтерес викликає аналіз результатів в різних вікових групах: в групі жінок в віці >65 років АСК знижувала ризики більш активно (кількість основних ССС – на 26%, ризик ІІ – на 30%, ІМ – на 34%) [64].

В наступному результаті кількох великих досліджень були обобщені в систематичному огляді (95 тис. учасників), в якому показано, що користь від тривалого прийому АСК людьми без клінічних проявів атеросклерозу сумнівна, так як продемонстровано зниження ризику ішемічних подій з 0,57 до 0,51%, але при цьому частота шлунково-кишкових і екстракраніальних кровотеч збільшилася на 0,03% в рік [53]. Не покращувала прогноз і комбінована терапія АСК з клопидогрелем у пацієнтів без клінічних проявів атеросклерозу (навіть при наявності багатьох факторів ризику) [65].

В одному з останніх досліджень (ASPREE, Австралія, США; 19114 відносно здорових людей в віці >70 років, спостереження тривало 4,7 роки) вивчалася роль низької дози АСК в первинній профілактиці ССЗ (фатальні і нефатальні ІМ і інсульт, госпіталізація по приводу серцевої недостатності). Дослідження показало, що частота ССС була недостовірно меншою в групі отримуваних АСК, однак при цьому достовірно (коефіцієнт ризиків (КР) 1,38) збільшилися ризики серйозних кровотеч, а також (в порівнянні з плацебо) збільшилася смертність (КР 1,14), що автори пояснювали онкологічними причинами [9].

Місце експертів по первинній профілактиці ССЗ, викладене в рекомендаціях Американської асоціації кардіологів / Американської асоціації

серця (2019) [66], представлено в таблиці 1.

Клас рекомендацій	Рекомендація
IIb	АСК в низьких дозах (75-100 мг) може бути призначена з метою первинної профілактики захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, пацієнтам в віці 40-70 років з високим ризиком цих захворювань, але з низьким ризиком кровотеч
III (вмешательство принесе шкоду)	АСК не слід рутинно призначати з метою первинної профілактики захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, пацієнтам в віці >70 років
III (вмешательство принесе шкоду)	АСК не слід призначати з метою первинної профілактики захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, пацієнтам будь-якого віку, які характеризуються високим ризиком кровотеч

Для визначення ризику у пацієнтів без ССЗ традиційно використовують шкалу SCORE (вік, вік, куріння, АД і рівень загального холестерину). При дуже високому ризикі смерті від ССЗ впродовж 10 років показник SCORE >10%, при високому – 5-9%, середньому – 1-4%, низькому – <1%. Відповідно до рекомендацій, при організації профілактичних заходів найбільше уваги слід приділяти пацієнтам високого і дуже високого ризику (≥5%) [67].

Однак шкала SCORE і деякі інші (Фремінгемська і ASCVD) включають тільки такі фактори, як показники артеріального тиску (АД), куріння, холестерин, вік і вік, наявність СД. Інші показники (сімейний анамнез, наявність хронічної хвороби нирок, деякі види терапії, дані інших біохімічних і інструментальних досліджень) не враховують, хоча є дані про їх вплив на прогноз. Існують дані про більш точну оцінку ризику при врахуванні інформації про товщину комплексу інтима-медіа і наявності атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях [68], а також індексу коронарного кальцію (ІКК) як маркера тяжкості коронарного атеросклерозу [69]. В відношенні останнього показника показано, що для хворих з ІКК >100 (висока ймовірність важкого стенозуючого коронарного атеросклерозу) призначення АСК було більш ефективним, ніж для хворих з ІКК <100, у яких геморагічний ризик від призначення АСК перевищує користь від нього. Оцінку ризику розвитку артеріального тромбозу можна також зробити за допомогою показників гемостазиології (час згортання крові, активі-

рованное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение), гомоцистеина, С-реактивного белка — лабораторных тестов, помогающих принять решение о назначении антиагрегантов для первичной профилактики больным, у которых риск тромбозов превышает риск кровотечений [62].

В последнее время для выявления пациентов высокого риска все шире применяются КИ, в которых анализируются его генетические маркеры. Так, в исследованиях CURE и ACTIVE-A показано, что полиморфизм гена ЦОГ коррелирует с риском неблагоприятных исходов ССЗ и с эффективностью терапии АСК: при наличии редких (минорных) аллелей полиморфного маркера rs20417 гена ЦОГ-2 и соответственно низкой активности ЦОГ достоверно ниже было образование тромбоксана и простаглицина, меньше — число ССО и выше — эффективность АСК, а при гомозиготном носительстве мажорного аллеля, напротив, отмечалось почти 2-кратное увеличение риска ССС [70].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ (ХКС)

В плацебо-контролируемом КИ SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2035 пациентов со стабильной стенокардией получали в течение 15 мес соталол в сочетании с АСК 75 мг или плацебо (первичная профилактика). Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а других сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности — на 22-32% [6].

Данные метаанализа, в который входили 5 РКИ по первичной профилактике (52 251 участник, дозы АСК составляли 75-650 мг/сут, средний период наблюдения — 4,6 года), свидетельствуют, что не выявлено значимого влияния на инсульт (относительный риск (ОР) 1,08) в отличие от достоверного уменьшения риска ИМ (ОР 0,74), при этом риск внутричерепного кровоизлияния увеличивался [71], что, возможно, связано с применением достаточно больших доз АСК.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСК ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ

Одним из первых исследований, в котором изучались вопросы профилактики ССС при артериальной гипертензии (АГ), было исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial, 18 790 пациентов в возрасте 50-80 лет), где оценивали влияние приема АСК в дозе 75 мг/день (по сравнению с

плацебо) на течение АГ у пациентов с различными уровнями АД. Показано, что АСК достоверно уменьшала риск серьезных ССС на 15% и ИМ на 36% без влияния на частоту инсультов и увеличения риска внутричерепных кровотечений, но с возрастанием частоты других серьезных кровотечений без повышения (по сравнению с плацебо) риска фатальных кровотечений.

Установлено, что наибольшую пользу АСК может принести:

1. у больных с умеренным повышением уровня креатинина сыворотки (>115 мкмоль/л), у которых наблюдалось большее снижение риска ССО и ИМ (-13 и -7 событий на 1000 пациенто-лет) без увеличения риска кровотечений, чем в целом у включенных в исследование пациентов;
2. у пациентов с высоким и очень высоким общим ССР, а также с более высокими исходными цифрами систолического и диастолического АД, тогда как у больных с исходно низким риском побочные эффекты АСК нивелировали прогностическую выгоду лечения [72].

И в выводах по результатам HOT, и в руководстве по менеджменту АГ Европейского общества гипертензии / Европейского общества кардиологов [73] специально подчеркнуто, что для уменьшения риска геморрагического инсульта АСК должна назначаться только после достижения адекватного контроля АД.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии (2018) по лечению больных с АГ [76] сформулированы положения по целесообразности медикаментозной профилактики ССО с учетом степени их риска (табл. 2).

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСК ПРИ СД

Атеротромботические осложнения — главная причина смерти пациентов с СД; усиление агрегационной активности тромбоцитов — один из возможных факторов, увеличивающих риск их возникновения.

По данным популяционных исследований, $\approx 50\%$ лиц с СД 2 типа в момент установления диагноза имеют клинически значимые ССЗ и/или не менее 1 фактора риска ССЗ помимо гипергликемии (гипертензию, гиперлипидемию, инсулинорезистентность, избыточный вес), в связи с чем риск смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД выше, чем в популяции [80]. Коррекция агрегационных свойств крови у больных с СД имеет очень большое значение, поскольку при этом заболевании риски тромбообразования повышаются по целому ряду причин;

Таблиця 2. Рекомендації Європейського общества кардіологів / Європейського общества гіпертензії по первичній і вторичній профілактиці ССО при АГ

Рекомендації	Клас рекомендацій	Уровень доказательности
Рекомендовано здійснювати оцінку ССР по шкалі SCORE пацієнтам з АГ, не относящимся к категоріям високого или очень високого ризику вследствие наличия у них сердечно-сосудистых, почечных захворювань или СД	1	B
АСК не рекомендована больним АГ для первичної профілактики при отсутствиі ССЗ	111	A
Терапія дезагрегантами (особенно АСК в низких дозах) рекомендована больним АГ с целью вторичной профілактики	1	A
Пацієнтам очень високого ризику рекомендується терапія статинами с целью снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшения его на ≥50% от исходного уровня 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл)	1	B
Пацієнтам високого ризику рекомендується терапія статинами с целью снижения уровня ЛПНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или уменьшения его на ≥50% от исходного уровня 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл)	1	B
Пацієнтам с низким / умеренным риском целесообразно назначить терапію статинами с целью снижения уровня ЛПНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл)	11a	C

прежде всего это эндотелиальная дисфункция, с которой и начинается атерогенез, а также увеличение выработки тромбосана А₂, повышение фибрина, снижение фибринолиза, чувствительности к тромболитису и др. [81]. У таких больных отмечается повышение риска кардиоваскулярных событий в 2-4 раза в сравнении с пациентами без диабета, причем 2/3 смертей у них в возрасте >65 лет обусловлены ИБС, 16% – инсультом [82]. Однако исследование JPAD, в котором принимали участие пациенты с СД с очень невысоким уровнем риска развития ССС (0,25% в год), не показало эффективности АСК в первичной профилактике у таких больных [83]. В РКИ, опубликованном в 2018 г. (ASCEND, 15480 пациентов с СД без ССЗ; сравнивали эффективность АСК 100 мг/сут vs плацебо в течение 7,4 года и отмечали невысокую умеренную эффективность АСК в предупреждении первого ССС), снижение серьезных событий (ИМ, инсульта, ТИА или смерти по любой сосудистой причине) в группе приема АСК составляло 12% [84].

С учетом этих и других исследований, в рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской диабетической ассоциации (2016, 2017) указан прием АСК 75-160 мг/сут с целью первичной профилактики больным СД 1 и 2 типов, у которых 10-летний риск ССЗ составляет >10% (большин-

ство мужчин в возрасте >50 лет и женщин в возрасте >60 лет при наличии минимум 1 дополнительного фактора риска – курение, семейный анамнез ССЗ, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия) (табл. 3), а также отсутствуют риски кровотечений.

Таблиця 3. Стратифікація ССР у больних СД [85]

Уровень риска	Пациенты с СД, наличием ССЗ, признаков поражения органов-мишеней (протеинурия, почечная недостаточность с СКФ <30 мл/мин, гипертрофия левого желудочка, ретинопатия) или ≥3 факторами риска (возраст, гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение)
Очень высокий риск	Пациенты с СД, наличием ССЗ, признаков поражения органов-мишеней (протеинурия, почечная недостаточность с СКФ <30 мл/мин, гипертрофия левого желудочка, ретинопатия) или ≥3 факторами риска (возраст, гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение)
Высокий риск	Пациенты с СД ≥10 лет без поражения органов-мишеней, а также с минимум 1 дополнительным фактором риска
Умеренный риск	Молодые пациенты (для СД 1 типа в возрасте <35 лет или СД 2 типа в возрасте <50 лет) с продолжительностью диабета <10 лет (без других факторов риска)

Отмечают также, что прием АСК возможен у пациентов среднего риска (мужчины в возрасте <50 лет и женщины в возрасте <60 лет при наличии 1 дополнительного фактора риска или лица более пожилого возраста с их отсутствием, а также при 10-летнем риске ССО 5-10%) [86, 87]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2019) [85], с целью первичной профилактики рекомендованы дозы АСК 75-100 мг/сут при высоком и очень высоком ССР, а также при отсутствии противопоказаний; при умеренном риске прием АСК не показан.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСК ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

В последнее время периферический атеросклероз приобретает масштаб глобальной проблемы ввиду своей широкой распространенности: в экономически развитых странах ≈10% взрослого населения страдает ишемией нижних конечностей, на долю облитерирующего атеросклероза при этом приходится 80-90% случаев [88, 89]. В многочисленных рекомендациях по терапии периферического атеросклероза превалирует мнение о необходимости пожизненного назначения антитромбоцитарной терапии [90].

Подобная терапия с АСК (75-325 мг/сут) или клопидогрелем (75 мг/сут) с целью снижения риска ИМ, инсульта, сосудистой смерти с высоким уровнем доказательности (1A) рекомендуется пациентам с симптоматическими проявлениями заболеваний сосудов. У асимптомных пациентов она также считается рациональной, но с меньшей степенью доказательности (11a), однако в рекомендациях Американской ассоциации сердца / Американской коллегии кардиологов (2011) отмечается ее целесообразность

у пациентов с верифицированным атеросклерозом артерий брахиоцефальной зоны вне зависимости от клинических проявлений [91]. У симптомных пациентов после реваскуляризации рекомендуют двойную антиагрегантную терапию (ДААТ) – АСК + клопидогрель (в течение не менее 1 мес после эндоваскулярных вмешательств независимо от типа стента). После операции по паховому шунтированию рекомендуют антиагрегантную монотерапию, а при шунтировании ниже колена с протезным протезом можно рассмотреть возможность проведения ДААТ (11b) [92, 93].

При решении о назначении антиагрегантной терапии необходимо учитывать, что заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК) является маркером распространенного атеросклеротического процесса, часто затрагивающего несколько сосудистых русел за пределами нижних конечностей и повышающего риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Антитромботическая терапия является краеугольным камнем ведения этих пациентов для предотвращения ишемических ССЗ, событий на конечностях и смерти.

Стоит ли усиливать противосвертывающие вмешательства при ЗАНК?

При симптоматическом ЗАНК добавление антикоагулянтов (антагонистов витамина К) к антиагрегантной терапии увеличивало риск обширного и опасного для жизни кровотечения без пользы в отношении сердечно-сосудистых исходов. В недавнем исследовании низкая доза перорального антикоагулянта прямого действия ривароксабана + АСК показала хорошие результаты не только в отношении снижения смертности и серьезных ССС, но также и в отношении серьезных событий со стороны конечностей, включая ампутацию, в связи с чем эту комбинацию особенно рекомендуют у пациентов с очень высоким риском [93].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АСК

В отличие от первичной профилактики, целесообразность применения которой при ССЗ обсуждается и зависит от выраженности рисков осложнений, вторичная профилактика инфаркта, инсульта и сердечной смерти является общепризнанной тактикой лечения с высоким уровнем доказательности по эффективности.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ ИМ

Одним из крупнейших обзоров, посвященных проблеме вторичной профилактики при ССЗ, является опубликованный в 1994 г. обзор Antiplatelet

Trialists' Collaboration, включающий >50 исследований на 100 тыс. больных с ИБС. В соответствии с его заключением длительное применение АСК с целью вторичной профилактики снижает частоту сердечно-сосудистой смерти на 15%, несмертельных сосудистых событий – на 30% [100].

В последующий метаанализ, выполненный этой же Группой совместных исследований по антитромботической терапии (Antithrombotic Trialists' Collaboration) (2002), были включены данные 287 исследований о лечении 220 тыс. пациентов высокого риска, перенесших ранее острый ИМ, инсульт, ТИА, с текущим инфарктом или инсультом, стабильной стенокардией. 135 тыс. больных, участвовавших в исследованиях и вошедших в этот метаанализ, принимали АСК ≥ 75 мг в режиме монотерапии или в составе комбинированного антитромбоцитарного лечения. Результаты анализа подтвердили, что применение антитромбоцитарных препаратов является эффективной мерой вторичной профилактики ССЗ, уменьшая ОР смерти от любых причин на 16%, серьезные сосудистые осложнения и инсульты – на 25%, ИМ – на 34%. Для всех пациентов с высоким риском серьезных ССС абсолютная польза лечения достоверно превосходила абсолютный риск больших геморрагических осложнений, который составил 1,13% на фоне применения антиагрегантов и 0,71% в группе без лечения [7].

Эффективность АСК при вторичной профилактике не зависела от клинических форм ХКС: острый ИМ, нестабильная стенокардия или стабильно протекающий ХКС, поэтому ее применение в виде монотерапии или в комбинации с другими антиагрегантами в настоящее время имеет убедительные доказательства эффективности, а также является стандартом для вторичной профилактики у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и других артерий.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХКС (2019) имеется ряд положений относительно применения АСК у пациентов с ХКС (табл. 4) [101].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА И ТИА

Инсульт не только занимает второе место среди причин смерти от ССЗ, но и считается ведущей причиной инвалидизации у лиц пожилого возраста, причем преобладают ИИ (70-85%), возникающие вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий [102].

Вторичная профилактика при инсульте является

Таблиця 4. Рекомендації по предотвращенню ССС у пацієнтів з ХКС

Рекомендації	Клас	Уровень
Антитромботическая терапия у пацієнтів з ХКС і синусовим ритмом		
АСК (75-100 мг ежедневно) рекомендується пацієнтам з перенесеним ІМ або реваскуляризацией	1	A
Клопидогрель (75 мг ежедневно) рекомендується в якості альтернативи АСК у пацієнтів з непереносимостью АСК	1	B
Клопидогрель (75 мг ежедневно) может быть рассмотрен в качестве предпочтительной альтернативы АСК у симптомных или бессимптомных пациентов с АПА, или ИИ, или ТИА в анамнезе	11b	B
АСК (75-100 мг ежедневно) может быть рассмотрена у пациентов без ИМ или реваскуляризации в анамнезе, но с достоверно подтвержденной коронарной болезнью сердца при визуализации	11b	C
Добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики должно быть рассмотрено у пациентов с высоким риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	11a	A
Добавление второго антитромботического препарата к АСК для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено у пациентов с минимум умеренным риском ишемических событий и без высокого риска кровотечений	11b	A

столь же обязательным показанием к лечению АСК, как и ИМ, при этом также ведущее место занимает антитромбоцитарная терапия.

Известный метаанализ исследований, посвященный оценке эффективности антитромбоцитарных средств у больных, перенесших ИИ или ТИА (Antithrombotic Trialists' Collaboration), **показал, что длительный (2-3 года) прием антитромбоцитарных средств снижает риск развития повторного инсульта, ИМ и острой сосудистой смерти в среднем на 20-22%**, позволяя предотвратить у 36 из 1000 больных повторные ишемические события [7]. В исследованиях IST и CAST, вошедших в этот метаанализ, отмечалась не только высокая профилактическая эффективность АСК (более высокая, чем при первичной профилактике), но и возможность повышения риска геморрагических инсультов, однако сравнение рисков свидетельствовало о преобладании пользы над риском при применении антитромбоцитарной терапии [103, 104].

В последнем обзоре [105] приведены рекомендации по вторичной профилактике инсультов и ТИА, разработанные на основании многочисленных КИ:

- всем лицам с ИИ/ТИА рекомендуется использовать антиагрегантную терапию для профилактики повторного инсульта, если нет показаний для назначения антикоагулянтной терапии (CSBP, 2017) [106];
- АСК (80-325 мг) или клопидогрель (75 мг) могут быть вариантами выбора, который зависит от клинических обстоятельств (CSBP, 2017) [106];

- выбор антиагрегантного препарата для вторичной профилактики инсульта у лиц с некардиоэмболическим инсультом должен быть индивидуализированным с учетом факторов риска, стоимости, переносимости, относительной известной эффективности препаратов и других клинических характеристик (AHA/ASA, 2019) [107].

В соответствии с рекомендациями Европейской организации по изучению инсульта (ESO, 2021), для некоторых людей с высоким риском инсульта, у которых ТИА не связана с сердечными заболеваниями, **двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелем и АСК в виде таблеток в течение 24 ч после ТИА и в течение 3 нед после него выражено снижает риск инсульта** (на 19 из 1000 населения). При начале приема АСК или клопидогреля рекомендуется ввести однократную нагрузочную дозу (не менее 150 мг АСК и 300 мг клопидогреля) с последующим переходом на ежедневные стандартные поддерживающие дозы [108].

Применение АСК в остром периоде ИМ, ИИ, после аортокоронарного шунтирования (АКШ)

АСК ПРИ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ИМ

Активация тромбоцитов при повреждении атеросклеротической бляшки играет ключевую роль в патогенезе острых коронарных синдромов (ОКС). Кроме антиагрегантного действия, положительную роль при ОКС имеет торможение синтеза медиаторов воспаления благодаря противовоспалительному действию АСК: редуцируется мононуклеарная инфильтрация, снижается активность воспалительного процесса в сосудистой стенке и тем самым повышается стабильность бляшки [109].

При отсутствии противопоказаний АСК является обязательным средством неотложной и последующей терапии ОКС, а также обязательным компонентом комбинированной антитромбоцитарной терапии; целесообразность этих рекомендаций имеет хорошую доказательную базу.

Хотя исследований по прямому сравнению различных доз АСК не проводилось, **в настоящее время при ОКС рекомендуется первую дозу (150-325 мг АСК) разжевать для более быстрого всасывания, достижения эффективной концентрации в плазме и уменьшения времени до ингибирования тромбоцитарной ЦОГ-1** [110].

В рекомендациях по ведению пациентов с ОКС и ИМ, изданных в Финляндии, отмечается такое: если ИМ или ОКС развились у пациента, который уже

принимает АСК постоянно, в момент приступа ее целесообразно назначить в дозе 100 мг [111]. Применяемая таким образом АСК обеспечивает достоверное (на 40%) уменьшение смертности и риска ИМ у больных нестабильной стенокардией [112].

В КИ ISIS-2, рандомизированном сравнительном исследовании эффективности стрептокиназы, АСК (160 мг/сут в течение 1 мес), комбинированного лечения (стрептокиназа и АСК) или плацебо при ИМ в группе больных, получавших АСК, отмечено снижение сосудистой смертности в течение 5 нед на 23%. **Эффект АСК был сопоставим с эффектом тромболитической терапии (снижение смертности на 25%) и усиливался до 42% снижения смертности при комбинированном лечении стрептокиназой и АСК [8].** Именно результаты исследования ISIS-2 послужили основанием для включения АСК в официальные руководства по лечению ОКС [113, 114].

При ОКС эффективно применение в комбинации с АСК ингибиторов рецепторов P2Y₁₂: клопидогреля [115], или прасугреля, или тикагрелора в течение 12 мес [26]. С теоретической точки зрения одновременное применение комбинации антиагрегантов с разным механизмом действия может привести к суммированию или потенцированию их эффектов. Высокая клиническая эффективность такой двойной антитромбоцитарной терапии была подтверждена, например, в исследовании CURE (The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, в котором на фоне двойной терапии АСК + клопидогрель наблюдалось снижение числа неблагоприятных исходов в группе низкого риска на 29%, в группе среднего риска – на 15%, в группе высокого риска – на 27% [116].

После ОКС при отсутствии побочных реакций рекомендуется назначение АСК на неопределенно длительное время [117].

АСК В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИИ

В остром периоде ИИ только два метода лечения приносят очевидную пользу больным, а также имеют самую большую доказательную базу – внутривенная тромболитическая терапия рекомбинантными тканевыми активаторами плазминогена и АСК (класс I, уровень A) [62].

В 2014 г. опубликованы результаты систематического Кокрановского обзора, объединившего 8 исследований (41 183 пациента), при этом наибольшая часть из них были участниками двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований – IST (1997) и CAST (1997) [118]. Дозы АСК

в этих работах варьировали от 160 до 325 мг/сут, а длительность приема АСК/плацебо составила 4-24 нед. Анализ этих исследований показал, что в сравнении с плацебо терапия АСК приводит к уменьшению повторных ИИ на 13% [104], дополнительно предотвращая 9 смертельных исходов от любых причин на 1000 пролеченных и способствуя полному восстановлению неврологического статуса в течение 30 дней после ИИ дополнительно у 7 человек на 1000 пролеченных. Подобный эффект достигается за счет небольшого увеличения риска нефатального большого внечерепного кровотечения (дополнительно 4 случая кровотечения на 1000 пролеченных). Кроме этого, польза АСК у больных с ИИ проявляется в снижении частоты венозных тромбоемболических осложнений [119].

Сведения о результатах применения АСК в первые часы инсульта крайне ограничены, но одно из последних прямых сравнений тромболитической терапии и АСК в остром периоде ИИ с негрубым неврологическим дефицитом (среднее время начала лечения составляло 2,7 ч; тяжесть по шкале National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS-2 – Шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) показало преимущества АСК по исходам (у 3,2% пациентов, получавших альтеплазу, развился геморрагический инсульт против 0% пациентов, получавших АСК), а также по восстановлению функций при лучшем профиле безопасности [120].

Прием АСК целесообразно начинать как можно раньше с момента появления симптомов инсульта, но лишь после исключения внутримозгового кровоизлияния. Однако не следует использовать АСК за и через 24 ч соответственно до и после тромболитической терапии [121].

На основании результатов проведенных исследований Европейская инициатива борьбы с инсультом (EUSI) и Американская ассоциация сердца в рекомендациях по ведению больных с мозговым инсультом констатировали, что большинству больных необходимо назначение АСК не позднее 24-48 ч после возникновения инсульта. АСК (100-300 мг/сут) может быть назначена в первые 48 ч после ИИ [121]. С целью снижения риска геморрагических осложнений через 1-2 нед от начала лечения доза АСК для длительного приема может быть уменьшена до 75-100 мг/сут, ведь не отмечается больших различий в эффективности лечения в зависимости от применения больших (до 1500 мг/сут) и малых доз АСК, хотя осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта достоверно чаще отмечаются при приеме больших доз. Эффективность монотерапии клопидогрелем и другими антиагрегантами в остром периоде инсульта окончательно не подтверждена [122].

В последнем обзоре 2021 г. [105] также отмечается целесообразность применения АСК в остром периоде ИИ, поскольку безопасность и преимущества АСК как способа лечения острого ИИ не только были засвидетельствованы в исследованиях (IST, 1997; CAST, 1997), но и подтверждены выводами более позднего Кокрановского обзора [118]. На сегодня АСК – антиагрегант, эффективность и безопасность которого в остром периоде ИИ доказаны в крупных РКИ. Согласно международным рекомендациям, больным с острым ИИ следует проводить раннюю (в течение 48 ч) терапию АСК (предпочтительнее в желудочнорастворимых формах) [62, 123, 124].

ПРИМЕНЕНИЕ АСК ПРИ АКШ/СТЕНТИРОВАНИИ

В 1986 г. был имплантирован первый интракоронарный стент; это породило новую проблему – повышение риска как острого, так и отсроченного тромбоза стента (ТС), частота которых до появления ДААТ (комбинация АСК и клопидогреля) достигала 9% [125]. Повышение риска тромбообразования отмечается и после баллонной пластики коронарных артерий, что также требует проведения агрессивной антитромботической терапии [28].

Применение монотерапии АСК у пациентов после АКШ, по данным крупного метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, сопровождалось снижением риска отдаленных сердечно-сосудистых событий на 53% ($p=0,004$) [126]. Аналогичные результаты были представлены в обзоре данных 8 РКИ по рациональности применения АСК (325-1200 мг/сут) у 2500 больных с ИБС после АКШ, у которых также отмечалось существенное снижение частоты повторных окклюзий [127]. С постепенным совершенствованием технологий и обязательного приема ДААТ (АСК + тиенопирин) в течение 1 мес с последующим продолжением приема АСК без ограничений по времени частота развития ТС снизилась до приемлемого 1% [128].

Возможно применение также иной схемы профилактики тромбоза: после планового стентирования коронарных артерий у больных со стабильной ИБС и низким риском кровотечений рекомендуется сочетание АСК с клопидогрелем в течение 6 мес с возможностью пролонгирования до 12 мес вне зависимости от типа стента. При наличии высокого риска кровотечений пациентам показана длительность двойной терапии от 1 до 3 мес с периодической оценкой риска кровотечений и ишемических событий [129].

После прекращения комбинированной антиагрегантной терапии прием АСК в дозах, рекомендованных для проведения вторичной профилактики,

должен сохраняться пожизненно [130].

Больным после стентирования или шунтирования очень важно добросовестно выполнять рекомендации врача: прекращение приема антиагрегантов является важным фактором развития поздних тромбозов у больных с голометаллическим стентом. В исследовании у пациентов с ангиографически документированным поздним ТС ни у одного из больных, продолжавших прием ДААТ, тромбоз не развился. В другом 9-месячном исследовании, где зарегистрировано 14 подострых и 15 поздних тромбозов, самым важным фактором риска развития указанных событий было преждевременное прекращение приема антиагрегантов, что повышало риск его развития в 90 раз [131].

Нужно ли прекращать плановый прием АСК перед оперативными вмешательствами? Имеются данные КИ о возможности не прерывать прием препарата, используя АСК в дозе 75-150 мг у пациентов с ИБС до самого дня проведения АКШ. Как следствие, отмечается снижение риска периоперационных ишемических событий, а при соблюдении мер профилактики геморрагических осложнений не наблюдается значительного повышения частоты больших кровотечений в течение и после оперативного лечения [132]. В настоящее время такой подход закреплен в ряде зарубежных клинических рекомендаций [133].

Довідка «ЗУ»

На українському ринку ацетилсаліцилова кислота представлена вітчизняним препаратом Магнікор виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Цей лікарський засіб відповідає світовим стандартам ефективності та безпеки. Магнікор випускається в таблетках, вкритих плівковою захисною оболонкою, в зручному дозуванні (150 та 75 мг) для навантажувальної та підтримувальної терапії.

Магнікор показаний до застосування:

при гострій та хронічній ІХС;
з метою профілактики повторного тромбоутворення;
для первинної профілактики тромбозів, серцево-судинних захворювань, як-от гострий коронарний синдром, у пацієнтів віком від 50 років, у яких наявні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: АГ, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння, спадковий анамнез.

Магнікор - європейський АСК*

* виробник субстанції Novasyl, Франція



ВІДШКОДОВУЄТЬСЯ ДЕРЖАВОЮ!

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичників і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
РП МОЗ України ТН UA/11211/01/01 та ТН UA/11211/01/02 з 09.04.2020



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!