

## АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА – «ПАЛИТРА ВОЗМОЖНОСТЕЙ» В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Вереина Н.К. Чулков В.С.**

По данным ВОЗ, в 2012 г. из 56 млн случаев смерти во всем мире 38 млн (68%) были связаны с неинфекционной патологией, среди которой сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составили 46% [1].

На фоне расширяющегося арсенала профилактических и лечебных воздействий в кардиологии особый интерес представляет анализ адекватного использования и новые аспекты применения испытанного «оружия», «золотого стандарта» антиагрегантной терапии, которым является ацетилсалициловая кислота (АСК). В настоящее время существует более 100 рандомизированных клинических исследований (РКИ), убедительно продемонстрировавших эффективность применения АСК в лечении коронарных событий, нарушений мозгового кровообращения, заболеваний периферических артерий [2]. Однако несмотря на то, что с момента описания Гиппократом лечебных свойств порошка из коры белой ивы до эры доказательных исследований прошло более 2,5 тыс. лет, практически ежегодно появляются сообщения о новых эффектах этого уникального вещества. С другой стороны, на фоне масштабного применения АСК, «подкрепляемого» рекламой в средствах массовой информации, практикующему врачу приходится сталкиваться с рядом вопросов, касающихся баланса между эффективностью и безопасностью ее использования.

АСК: какими механизмами объясняется «палитра эффектов»?

Несмотря на то, что АСК в качестве лекарственного средства стала использоваться с 1899 г., ее способность влиять на агрегацию тромбоцитов была продемонстрирована только в 1967 г. Weiss и Aledort [3]. Открытие механизма дезагрегантного действия АСК произошло еще позднее, лишь в 1971 г. В широко известных ныне работах J.R. Vane [4] и J.H. Smith, A.L Willis [5] было показано, что при приеме АСК угнетается синтез простагландинов через необратимое и неселективное ингибирование ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназы (ЦОГ). Ацетилирование гидроксильной группы остатка серина в положении 530 молекулы ЦОГ приводит к блокировке соединения арахидоновой кислоты с каталитическим центром этого фермента. Нарушение последующих этапов превращений обеспечивает подавление синтеза простагландинов (G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>) в разных клетках организма, включая синтез тромбоксана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) в тромбоцитах. Тромбоксан A<sub>2</sub> способен мощно усиливать активизирующие сигналы от различных агонистов (АДФ, норадреналин, тромбин), приводя к лавинообразной агрегации пластинок и вазоконстрикции. Неспособность тромбоцитов к ресинтезу ЦОГ из-за отсутствия ядра обеспечивает длительный дезагрегантный эффект в течение 7–10 дней при 20-минутном периоде полужизни АСК. Необходимость более частого приема препарата обусловлена ежедневным обновлением плазменного пула тромбоцитов приблизительно на 10%. Хорошо известно, что при применении низких доз АСК (75–325 мг/сут) обеспечивается преимущественное подавление синтеза ЦОГ-1 и, как следствие, TxA<sub>2</sub>, в сравнении с синтезом его антагониста, вазодилатора и дезагреганта – простаглицлина (простагландина I<sub>2</sub>) в эндотелиоцитах. Это факт объясняется тем, что клетки эндотелия способны к ресинтезу ЦОГ-1 через несколько часов. Кроме того, простаглицлин продолжает синтезироваться и под действием ЦОГ-2, открытой в 90-х гг. XX в., для полного ингибирования которой требуются гораздо большие дозы и кратность приема АСК, обеспечивающие противовоспалительный и анальгезирующий эффект [6].

В последние годы появились сообщения и о других антитромботических механизмах АСК [7]. Дезагрегантный эффект влечет за собой и снижение коагулянтной активности, т. к. для генерации тромбина нужны фосфолипидные поверхности тромбоцитов. Дополнительным следствием может являться нарушение активации тромбином фибринстабилизирующего фактора XIII. Кроме того, в ряде работ, включая исследование R.A. Ajjan и соавт. [8], было показано, что ацетилирование АСК лизиновых остатков фибриногена приводит к снижению гемостатических свойств сгустка и облегчает процессы фибринолиза (рис. 1).

Огромный интерес, с учетом современных представлений о роли воспаления в патогенезе атеросклероза и тромбоза, вызывают сообщения о способности АСК именно в низких, «дезагрегантных» дозах, стимулировать синтез противовоспалительных медиаторов. В исследовании N. Chiang и C.N. Serhan (2004) было показано, что АСК участвует в межклеточных взаимосвязях между ЦОГ-2-несущими клетками (эпителиоцитами, эндотелиоцитами) и активированными нейтрофилами. Ацетилирование ЦОГ-2 при приеме АСК в низких дозах переключает процессы синтеза с провоспалительных на противовоспалительные медиаторы, получившие название липоксины (метаболиты арахидоновой кислоты) и резолвины (метаболиты омега-3 полиненасыщенных жирных кислот) (рис. 2). В частности, под действием ацетилированной ЦОГ-2 в активированных нейтрофилах синтезируются липоксин А4 и ATL 4 (aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4), способные в наномолярных концентрациях через специфические рецепторы на различных клеточных поверхностях быстро тормозить процессы воспаления и ангиогенеза. Считается, что это действие уникально для АСК, не присуще другим нестероидным противовоспалительным препаратам и может частично объяснять протективные свойства АСК при атеросклерозе, злокачественных опухолях и, возможно, болезни Альцгеймера [9]. АСК и первичная профилактика ССЗ: когда польза превышает риск?

Результаты метаанализов, проведенных в течение последних 5 лет по изучению эффективности АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), не показали значимого снижения смертности в общей популяции. Оптимизация превентивной тактики заключается в необходимости дифференцированного подхода к назначению препарата с учетом возраста, пола, расчетного риска ССО и кровотечений [10–13]. В 2003 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) не одобрило массовое профилактическое использование АСК лицами без ССЗ. При учете половых различий оказалось, что первичная профилактика АСК приводит у мужчин преимущественно к снижению риска инфаркта миокарда (ИМ), а у женщин – ишемического инсульта (ИИ). По результатам крупного метаанализа [Berger J.S. и соавт., 2006], включавшего 95 456 человек и продолжавшегося 6,4 года, было установлено, что для предотвращения одного первого эпизода ССО необходимо назначить АСК 333 женщинам и 270 мужчинам [14]. Однако соотношение эффективности и безопасности в разных возрастных группах у мужчин и женщин неодинаково. Американская комиссия по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF, 2009) рекомендовала применение АСК в качестве первичной профилактики ОНМК у женщин моложе 55 лет и ИМ у мужчин в возрасте моложе 45 лет только при наличии дополнительных факторов. Кроме того, в этих рекомендациях отмечено, что, у лиц старше 80 лет нет достаточного числа данных по эффективности вмешательства [15].

Значимое снижение риска смерти на 44% при первичной профилактике ССО было зарегистрировано в одном крупном рандомизированном исследовании – Primary Prevention Project (PPP, 2001), включавшем 4495 человек, которые имели, как минимум, один из факторов риска ишемической болезни сердца. Необходимо подчеркнуть, что в

данном исследовании использовалась кишечнорастворимая форма АСК в дозе 100 мг. В группе с АСК наблюдалось также меньше случаев ИМ, новых случаев развития стенокардии и периферического атеросклероза [16].

Особую группу представляют пациенты с артериальной гипертензией (АГ). В современных рекомендациях определение показаний для АСК у данного контингента основывается на результатах ряда исследований [17, 18], в частности субанализа исследования HOT, включающего 18 750 больных. Одной из задач авторов было оценить эффективность и безопасность для назначения АСК в низких дозах для первичной профилактики ССО на фоне АГ. В итоге установлено, что риск всех ССО уменьшался на 15%, ИМ – на 36% при возрастании риска кровотечений в 1,65 раза. Согласно полученным данным, оптимальное соотношение польза/вред получено при приеме АСК у больных АГ с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, АД – выше 180/107 мм рт. ст. (при последующем хорошем контроле), а также при высоком и очень высоком риске ССО по Фремингемской шкале [19]. В действующих европейских рекомендациях (ESH/ESC, 2013) АСК не рекомендуется для первичной профилактики ССО пациентам с АГ, имеющим низкий и умеренный риск ССО, у которых абсолютная польза и абсолютный вред такой терапии эквивалентны [20]. Использование АСК в низких дозах (до 150 мг/сут) у больных с АГ после перенесенных ИМ, транзиторной ишемической атаки и ИИ безусловно показано, но для минимизации риска интракраниальных кровоизлияний лечение может быть начато только после достижения АД <140/90 мм рт. ст.

Традиционно контингентом риска тромботических осложнений считаются также пациенты с сахарным диабетом (СД). Вместе с тем, эффективность применения АСК с целью первичной профилактики ССО у этих больных без дополнительных факторов риска не имеет убедительной доказательной базы [21–24]. Метаанализ трех крупных исследований (JPAD, POPADAD и ETDRS), где АСК использовалась при первичной профилактике на фоне СД, показал снижение риска всех сердечно-сосудистых событий на 9% при приемлемом профиле безопасности только у пациентов с высоким дополнительным риском [25]. Одним из возможных объяснений неоднородности результатов, полученных в разных исследованиях, являются дозозависимые эффекты АСК [26]. Результаты недавно опубликованного субанализа исследования AVOCADO (2013) показали, что у пациентов с СД 2-го типа и высокой активностью тромбоцитов на фоне применения 75 мг АСК часто наблюдалась резистентность к терапии, исчезающая при увеличении дозы [27].

Одним из значимых факторов высокого риска, часто сочетающихся с СД, является периферический атеросклероз. В исследовании Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) АСК предотвращала серьезные сосудистые события у пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей: фатального и нефатального ИМ, ИИ и легочной эмболии – на 64% ( $p=0,022$ ); ССО и критической ишемии конечностей – на 58% ( $p=0,013$ ) [28].

Новый взгляд на применение АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий и общей смертности в изучаемых возрастных группах в настоящее время обусловлен растущим числом доказательств снижения риска развития колоректального рака и других злокачественных новообразований [29–31]. Обзор применения АСК в общей популяции продемонстрировал совокупное снижение рака, ИМ и инсульта на 9% у мужчин и на 7% – у женщин при ее использовании в течение 15 лет [31]. Обсуждается положительная роль низких доз АСК (до 375 мг/сут) в отношении профилактики рака груди, простаты, легких, желудка и пищевода [33]. В недавно опубликованном анализе P. Sutcliffe и соавт. (2013), выполненном на основе Women's Health study (WHS), показано, что первичная профилактика АСК может быть полезной для женщин старше 65 лет с низким риском желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Обобщенные данные представлены в

таблице 1. Для предупреждения одного случая нефатального ИМ, инсульта, смерти от ССЗ или инвазивного колоректального рака в этой группе необходимо в течение 15 лет пролечить низкими дозами АСК (100 мг через день) 32 пациентки. При оценке безопасности оказалось, что риск на 100 тыс. человеко-лет составил 46–49 «больших» кровотечений, из них – 8–10 случаев геморрагического инсульта [35, 36].

Ограничения приведенных исследований заключаются в том, что данные получены на популяциях, где АСК оценивалась преимущественно для профилактики ССЗ, а рак не был первичной конечной точкой. В настоящее время продолжается рандомизированное исследование ASPREE, проводимое в США и Австралии, которое должно завершиться в 2018 г. Оно включает 19 тыс. здоровых людей в возрасте старше 70 лет, которые должны принимать АСК или плацебо по 100 мг/сут в течение 5 лет. Результаты этого крупного клинического испытания могут внести ясность в понимание соотношения рисков и преимуществ применения АСК в комплексной первичной профилактике двух важнейших причин в структуре смертности у данной когорты больных – сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [36]. АСК и вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: каковы причины и последствия отказа от приема?

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) по результатам метаанализа в 2002 г. (287 исследований, 212 тыс. пациентов) определила основные показания для применения АСК при вторичной профилактике ССО: ИМ, ИИ; стабильная и нестабильная стенокардия; перенесенные кардиоваскулярные события; заболевания периферических артерий; применение кардиоваскулярных оперативных вмешательств, фибрилляция предсердий при невозможности использования антикоагулянтной терапии [37]. Данные многочисленных исследований, доказывающих эффективность АСК, легли краеугольным камнем в основу всех современных рекомендаций по лечению и вторичной профилактике ССЗ.

Парадоксально, но если в случае первичной профилактики врачи нередко сталкиваются с применением препарата без достаточных оснований, то в случае вторичной профилактики ССО, при которой способность АСК влиять на фатальные и нефатальные ССО убедительно доказана, в реальной практике приходится отмечать частое несоблюдение рекомендаций. При этом в метаанализе 6 когортных исследований [Biondi-Zoccai G.G. et al., 2006], объединившем 50 279 пациентов, было достоверно установлено, что у пациентов, прекративших прием АСК по поводу вторичной профилактики, имеется значительно больший риск развития ССО по сравнению с пациентами, продолжающими прием препарата (ОР 3,14; 95% ДИ 0,75–5,6;  $p=0,0001$ ). Особенно значительным возрастание риска оказалось в группе пациентов с внутрикоронарными стентами. Прекращение антиагрегантной терапии, включающей АСК, повышало риск неблагоприятных событий почти в 90 раз (ОР=89,78; 95% ДИ 29,9–269,6,  $p=0,0001$ ) [38].

В опубликованном в 2011 г. исследовании L.G. Rodríguez и соавт. по типу «случай-контроль» на основе сведений из компьютерной базы данных The Health Improvement Network (THIN) в Великобритании проведен анализ информации о 39 513 пациентах. Всем больным после перенесенного ишемического события были назначены низкие дозы АСК (до 300 мг/сут). Длительность наблюдения составила в среднем 3,2 года (от 1 до 8 лет). За это время было зарегистрировано 876 случаев новых нефатальных ИМ и 346 смертельных исходов на фоне острого коронарного синдрома (ОКС). Среди лиц с комбинированным неблагоприятным исходом (смерть и нефатальный ИМ) было в среднем на 43% больше пациентов, прекративших прием АСК (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,12–1,84), в сравнении с теми, кто продолжал прием препарата, а при нефатальном ИМ их оказалось на 63% больше (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,23–2,14) [39].

Стремление улучшить переносимость АСК, в т. ч. при длительном приеме, за счет снижения воздействия на слизистую желудка, привело к разработке модифицированных форм АСК (покрытых кишечнорастворимой оболочкой). Замедление всасывания при использовании кишечнорастворимых форм следует учитывать в острой клинической ситуации, при которой их применение не рекомендуется. Очевидно, что сохраняющиеся системные эффекты АСК требуют настороженности прежде всего в отношении геморрагического риска. Вместе с тем, в исследовании ISIS-2, включавшем 4300 пациентов, применение АСК в покрытой кишечной форме в течение 5 нед. при ОКС не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений и геморрагического инсульта даже при использовании вместе со стрептокиназой. Важным фактом явилось доказанное в исследовании ISIS-2 снижение общей смертности из-за тромботических и геморрагических событий на фоне приема препарата. Число больных, которых было необходимо пролечить кишечнорастворимой формой АСК для предотвращения одного фатального исхода, составило всего 40 человек. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИИ и ИМ. Разница в смертности в пользу АСК в виде покрытой кишечной формы в сравнении с плацебо сохранялась и при наблюдении за больными в течение 10 лет [40].

В этой связи интерес представляют результаты российского исследования ФОРПОСТ, проведенного в 2010–2011 гг. и включившего 757 пациентов, которым было показано длительное применение АСК после перенесенного ОКС [41]. Среди используемых препаратов АСК преобладали модифицированные формы: буферизованная форма АСК – 39,1% и кишечнорастворимая форма (Тромбо АСС) – 37,0%. «Обычную» форму принимали 18,1%; небольшую часть в структуре составляли другие препараты АСК. В результате исследования выяснено, что 74,9% пациентов приостанавливали или полностью прекращали прием препарата, и только 16,2% сообщили, что принимали АСК длительно, в соответствии с рекомендациями врача. На вопрос анкеты: сколько дней в неделю вы принимаете препарат АСК, 46,3% опрошенных указали – от 3 до 5 дней, и лишь 20,7% респондентов соблюдали ежедневный режим приема препарата. Следует учесть, что при ежедневном обновлении пула через 5 дней после прекращения приема АСК лишь около 50% тромбоцитов имеют сниженную агрегационную активность.

Авторами также было показано, что пациенты достоверно чаще прекращали прием обычной и буферизованной форм АСК по сравнению с кишечнорастворимыми формами АСК (Тромбо АСС) (отношение шансов – ОШ 1,81; 95% ДИ 1,20–2,72;  $p=0,0027$ ). Наиболее распространенными причинами низкой приверженности пациентов к приему АСК были опасение или развитие побочных реакций, преимущественно НПВП-гастропатии (47,1%), а также пропуск приема по причине забывчивости (25,4%) (табл. 2). По результатам исследования, на момент опроса 29,7% респондентов отмечали наличие тех или иных симптомов (боли в эпигастрии, изжога, тяжесть, дискомфорт, тошнота). В то же время 22% пациентов, у которых не было зарегистрировано симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, не соблюдали режим приема препарата только потому, что опасались развития подобных реакций. При использовании кишечнорастворимых форм АСК проявления гастропатии развивались достоверно реже, чем в случае применения буферизованной (ОШ 0,49 при 95% ДИ 0,35–0,69;  $p=0,00002$ ) и «обычной» (ОШ 0,21 при 95% ДИ 0,13–0,33;  $p=0,00001$ ) форм АСК. По данным оценки с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы, именно для кишечнорастворимых форм выявлена самая высокая приверженность пациентов к лечению –  $8,3\pm 1,4$  балла ( $M\pm m$ ), тогда как для буферизованной формы этот показатель составил  $7,6\pm 1,4$ ; а для обычной формы –  $6,9\pm 1,6$ . Кроме того, было установлено, что на комплаентность влияет и наличие фиксированной

«кардиологической» дозы – 50–100 мг, не требующей деления. Целую таблетку обычной АСК в дозе 500 мг принимали 14,5% пациентов.

Важным аспектом, потенциально ассоциированным с риском кровотечений, является наличие *Helicobacter pylori* (HP). В настоящее время считается, что диагностика наличия HP-инфекции и ее эрадикация с учетом таких факторов риска, как возраст, пол и наличие кровотечений в анамнезе, может являться эффективной мерой профилактики кровотечений до начала назначения АСК [42]. Дополнительные доказательства эффективности превентивной эрадикации HP ожидаются от результатов проводимого в настоящее время большого РКИ *Helicobacter Eradication Aspirin Trial* (HEAT) [43]. Другим подходом, увеличивающим безопасность использования АСК, является совместное применение ингибиторов протонной помпы. В исследовании М. Miyamoto, К. Haruma, Т. Okamoto et al. (2012) было показано, что увеличение частоты использования этой группы препаратов в сочетании с низкими дозами АСК приводит к снижению частоты кровотечений из ЖКТ со 160 до 23,2/100 тыс. населения в год [44]. АСК и длительная вторичная профилактика венозного тромбоза: это действительно эффективно?

В 2012 г. появились новые доказательства эффективности АСК в отношении длительной вторичной профилактики венозного тромбоза (ВТЭ) после завершения основного курса антикоагулянтной терапии. Согласно существующим рекомендациям по лечению и профилактике венозного тромбоза (2013), пациенты, впервые перенесшие тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии, должны получать лечение антикоагулянтами минимум 3 мес. от манифестации тромбоза.

В РКИ ASPIRE [45] 822 больных, которые завершили антикоагулянтную терапию по поводу первого неспровоцированного эпизода ВТЭ в течение последующих 4 лет, получали АСК в дозе 100 мг/сут или плацебо. Частота повторных случаев ВТЭ составила 6,5% в год в группе плацебо и 4,8% в год – в группе АСК (ОШ 0,74;  $p=0,09$ ). Кроме того, в группе АСК помимо рецидивов ВТЭ было выявлено достоверное снижение риска ИМ, инсульта, большого кровотечения и смерти от любых причин на 33% ( $p=0,01$ ). Достоверной разницы в частоте больших или клинически значимых небольших кровотечений или любых других серьезных нежелательных явлений между группами выявлено не было.

Эти данные согласуются и с результатами исследования WARFASA [46], в котором было выявлено снижение частоты повторных эпизодов ВТЭ на 42% при лечении АСК 100 мг/сут по сравнению с плацебо ( $p=0,02$ ). При объединении результатов двух исследований продемонстрировано снижение частоты повторных эпизодов ВТЭ на 32% ( $p=0,007$ ) и основных сосудистых исходов – на 34% ( $p=0,002$ ) при отсутствии существенного увеличения риска кровотечений. «Двойная» эффективность АСК во вторичной профилактике венозных и артериальных тромбозов, учитывая во многом общность факторов риска, является очень значимым дополнением в «палитре эффектов» АСК.

## **Заключение**

Таким образом, при расширении наших представлений о механизме действия и благоприятных клинических эффектах АСК, новых сочетаниях красок в «палитре возможностей» препарата, реальная практика демонстрирует острую необходимость пересмотра традиционных представлений о подходах к ее назначению для первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, персонализированного взвешивания пользы и безопасности. Вместе с тем, необходим активный поиск путей повышения приверженности пациентов к лечению при длительном использовании АСК на фоне уже

состоявшихся сердечно-сосудистых событий, включая рациональный выбор дозы и формы препарата, например кишечнорастворимых форм (Тромбо АСС).