DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10035

Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е.
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Антиагреганты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике атеротромбоза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца: аспекты эффективности и безопасности

Ключевые слова: атеротромбоз, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, кровотечения, гастропатия.

Ссылка для цитирования: Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Антиагреганты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и профилактике атеротромбоза у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца: аспекты эффективности и безопасности. Кардиология. 2018;58(2):55–67.

Резюме

Обзор посвящен применению антиагрегантов. Рассматриваются патогенез артериального тромбоза, механизмы действия антиагрегантов и рекомендации по применению препаратов этого класса для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и предупреждения атеротромботических осложнений стабильной ишемической болезни сердца. Приводятся сведения о механизмах развития и причинах резистентности к антиагрегантам. Обсуждаются проблема безопасности антиагрегантной терапии, способы снижения риска кровотечений и предотвращения гастропатии, индуцированной ацетилсалициловой кислотой.

Perepech N. B., Mikhailova I. E.
St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Antiaggregants in Primary Prevention of Cardiovascular Diseases and Prevention of Atherothrombosis in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Aspects of Efficacy and Safety

Keywords: atherothrombosis; antiaggregants; acetylsalicylic acid; bleeding; gastropathy.

For citation: Perepech N.B., Mikhailova I.E. Antiaggregants in Primary Prevention of Cardiovascular Diseases and in Prevention of Atherothrombosis in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Aspects of Efficacy and Safety. Kardiologiia. 2018;58(2):55–67.

Summary

This review is devoted to the use of antiaggregants. We consider here pathogenesis of intraarterial thrombosis, mechanism of action of antiaggregants, and recommendations on the use of drugs of this class for primary prevention of cardiovascular diseases and prevention of atherothrombotic complications of stable ischemic heart disease. Information on mechanisms of development and causes of resistance to antiaggregants is also presented. Finally we discuss the problem of safety of therapy with antiaggregants, methods of lowering the risk of bleeding, and prevention of aspirin induced gastropathy.

Несмотря на безусловные успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые были достигнуты в конце XX – начале XXI века, артериальный тромбоз и сегодня занимает первое место в структуре причин смерти населения индустриальных стран. Основными средствами медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанных с острой ишемией, являются препараты, препятствующие прогрессированию атеросклероза, и антиагреганты. Достижение оптимального баланса эффективности и безопасности медикаментозного воздействия при проведении продолжительной антиагрегантной терапии (ААТ) – непростая клиническая задача, для решения которой врач должен учесть множество факторов, связанных с характером заболевания, индивидуальными особенностями пациента и свойствами применяемых препаратов.

Патогенез артериального тромбоза

Образование тромба в пораженной атеросклерозом артерии инициируется нарушением целостности покрышки атеросклеротической бляшки (АСБ), вследствие чего возникает контакт крови с содержимым АСБ и компонентами внеклеточного матрикса сосудистой стенки. Взаимодействие тромбоцитов с коллагеном и субэндотелиальным фактором Виллебранда вызывает их адгезию к сосудистой стенке в месте повреждения эндотелия. Связывание фактора Виллебранда с глико-

протеиновыми рецепторами Ib мембраны тромбоцита сопровождается формированием сигнала, который передается внутрь клетки и вызывает экспрессию на мембране тромбоцита гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa. Агонистами активации тромбоцитов, т. е. соединениями, которые, воздействуя на специфические рецепторы, через посредство вторичных мессенджеров вызывают экспрессию на мембране клетки гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, помимо фактора Виллебранда, являются коллаген субэндотелиального матрикса, тромбин, тромбоксан A_2, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, норадреналин. В активированных тромбоцитах увеличивается содержание ионов кальция, что стимулирует секрецию АДФ, серотонина и образование тромбоксана A_2. Синтез тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты происходит при участии ряда ферментов, среди которых ведущие роли играют циклооксигеназа 1-го типа (ЦОГ-1) и тромбоксансинтетаза. Тромбоциты экспрессируют специфические рецепторы к тромбоксану, пуриновые P2Y-рецепторы нескольких типов и рецепторы к тромбину (PAR), стимуляция которых усиливает их активацию. Гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa имеют повышенное сродство к молекулам адгезивных белков (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), которые образуют соединения между клетками, вследствие чего формируется тромбоцитарный агрегат – «белый» тромб. Образующийся в месте повреждения сосудистой стенки тромбин не только потенцирует агрегацию тромбоцитов, но и преобразует растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин. При выраженном замедлении кровотока в формирующемся тромбе накапливается полимерный фибрин, вследствие чего происходит улавливание эритроцитов и формирование «красного» тромба. Следствием тромботического сужения или окклюзии пораженной артерии становится развитие преходящей ишемии или некроза ткани в бассейне пораженного сосуда.

Механизмы действия антиагрегантов

Применяемые в клинической практике антитромбоцитарные средства относятся к нескольким фармакологическим группам и блокируют отдельные этапы формирования тромба за счет взаимодействия с разнообразными мишенями – рецепторами на мембране тромбоцитов, ферментами, гликопротеинами.

Представителем первой группы антиагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК), влияние которой на функциональные свойства тромбоцитов было обнаружено еще в 60-е годы XX века. Механизм действия АСК заключается в необратимой неизбирательной инактивации ЦОГ-1 тромбоцитов. Тромбоцит – безъядерная клетка, не способная к выработке ферментов, поэтому внутриклеточные запасы ЦОГ в течение всего времени его циркуляции в сосудистом русле не восполняются. После однократного воздействия АСК тромбоцит теряет способность к агрегации до окончания своего жизненного цикла, продолжительность которого составляет 9–11 сут [1]. Уменьшение продукции тромбоксана A_2 и подавление агрегации тромбоцитов – основной эффект АСК в сосудистом русле. Кроме того, малые дозы АСК могут улучшать функцию эндотелия за счет блокады зависимого от ЦОГ высвобождения эндотелиальных вазоконстрикторов и подавлять воспаление в сосудистой стенке [2]. После приема внутрь всасывание АСК в основном происходит в тонкой кишке. В желудке всасывается небольшая часть АСК, поскольку её растворимость в воде (следовательно, и всасываемость) зависит от pH среды и увеличивается по мере ее ощелачивания. Концентрация АСК в крови достигает максимума через 30–60 мин после приема внутрь, время полувыведения составляет 15–20 мин. Значительная часть всосавшейся АСК подвергается пресистемному гидролизу. АСК ингибирует ЦОГ-1 тромбоцитов преимущественно в системе портальной вены. Доза АСК, необходимая для реализации антитромбоцитарного действия, многократно меньше дозы, обеспечивающей развитие противовоспалительного и обезболивающего эффектов. Это объясняется наличием двух изоформ ЦОГ: конститутивной (ЦОГ-1), катализирующей синтез тромбоксана A_2, и индуцируемой (ЦОГ-2), отвечающей за синтез простагландинов. Для ингибирования ЦОГ-2 требуются более высокие дозы АСК, чем для подавления ЦОГ-1. Оптимальная доза АСК для больных стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 75–100 мг/сут – при таком режиме применения обеспечивается достаточная для клинически выраженного антитромбоцитарного действия блокада синтеза тромбоксана A_2 и в минимальной степени ингибируется образование в слизистой оболочке желудка простагландина E_2, оказывающего цитопротективное действие.

Ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$, препятствующие тромбообразованию за счет подавления АДФ-зависимой активации тромбоцитов, представлены несколькими препаратами, различающимися по химическому строению, фармакологическим свойствам и клиническим эффектам. Клопидогрел и прасугрел – пролекарства. В печени при участии изоферментов цитохрома P450 эти соединения трансформируются в активные метаболиты, которые связываются с рецепторами $P2Y_{12}$, необратимо подавляя их способность взаимодействовать с АДФ. Клопидогрел отличается замедленным развитием антиагрегационного действия: на фоне приема препарата в дозе 75 мг/сут максимальное устойчивое подавление агрегации тромбоцитов достигается к 4–5-му дню лечения [3]. Для сокращения времени от приема внутрь до начала действия препарата рекомендуется применение нагру-

зочной дозы 300–600 мг, при этом подавление агрегации тромбоцитов начинается через 2 ч и достигает максимума к концу 2-х суток лечения. После приема прасугрела внутрь его активные метаболиты достигают максимума концентрации в крови существенно раньше, чем активные метаболиты клопидогрела. В связи с этим прасугрел по сравнению с клопидогрелом характеризуется более быстрым подавлением рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов [4]. Нагрузочная и поддерживающая дозы прасугрела составляют соответственно 60 и 10 мг/сут. Тикагрелор – представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов. В отличие от производных тиенопиридина тикагрелор не является предшественником активного соединения, т. е. не требует метаболической активации в печени, а воздействует на рецепторы $P2Y_{12}$ непосредственно, и его связь с рецепторами является обратимой [5]. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор обеспечивает более быстрое и более выраженное подавление рецепторов $P2Y_{12}$. Поддерживающая доза тикагрелора составляет 180 мг/сут. Для достижения устойчивого антиагрегационного действия препарат рекомендуется принимать 2 раза в день по 90 мг. Кангрелор и элиногрел – конкурентные ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ с обратимым эффектом, не требующие активации в печени. Отличительным свойством этих препаратов является быстрое начало и быстрое прекращение действия. Кангрелор предназначен для внутривенного введения, элиногрел – для парентерального и перорального применения [6].

Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид) блокируют конечный этап агрегации тромбоцитов, препятствуя взаимодействию активированных рецепторов с адгезивными белками [7]. Ингибиторы PAR 1-го типа (ворапаксар, атопаксар) препятствуют активирующему воздействию тромбина на тромбоциты [8].

Антиагреганты в первичной профилактике ССЗ

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения антиагрегантов с целью первичной профилактики ССЗ противоречивы, что объясняется нозологической разнородностью изучавшихся популяций и различиями фоновой фармакотерапии.

В широкой популяции лиц без явных ССЗ наиболее изучено профилактическое действие АСК. Выполненные РКИ показали, что влияние АСК на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность не одинаково в разных популяциях пациентов. Так, в исследовании Physicians' Health Study продемонстрировано 44% снижение риска развития фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) за счет ежедневного приема 325 мг АСК по сравнению с плацебо (отношение рисков – ОР 0,56 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,45 до 0,70) [9]. В британском исследовании British Doctor's Trial у здоровых мужчин прием АСК приводил к значительному и достоверному уменьшению частоты транзиторных ишемических атак без статистически значимого влияния на риск развития ИМ [10]. У пациентов из группы высокого риска развития ССЗ в исследованиях ТРТ и НОТ также обнаружено статистически значимое уменьшение вероятности развития ИБС и ИМ [11, 12]. В исследовании PPP [13], включавшем 4 495 мужчин и женщин с факторами риска развития ССО, прием АСК по сравнению с плацебо в целом ассоциировался со снижением сердечно-сосудистой смертности на 44% и уменьшением общего числа ССО на 33%. Но для здоровых мужчин и женщин старше 50 лет с низким риском развития ССЗ пользы профилактического приема малых доз АСК не отмечено. В крупном и длительном исследовании WHS [14] у женщин без ССЗ и с низким риском развития ССО прием АСК также не оказывал существенного влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость или риск развития ИМ. Значительное уменьшение риска развития любых тяжелых ССО (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,59 до 0,92), в том числе нефатальных ИМ (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,44 до 0,97) и инсультов (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,69 до 0,99), наблюдалось только у пациенток старше 65 лет. Результаты выполненных к концу XX века РКИ позволяли сделать вывод о пользе применения АСК для предотвращения первого ИМ и, с меньшей достоверностью, первого инсульта при риске развития коронарных осложнений 1,5% и больше в год [15, 16]. По данным опубликованного в 2009 г. систематического обзора Antithrombotic Trialists' Collaboration [17], который включал результаты исследований по первичной профилактике с участием 95 000 пациентов, прием АСК в целом ассоциируется со снижением частоты тяжелых сосудистых осложнений с 0,57 до 0,51% в год (т. е. на 12%), главным образом за счет нефатальных ИМ без уменьшения сердечно-сосудистой смертности. Применение АСК приводило к увеличению частоты развития клинически значимых желудочно-кишечных и других внечерепных кровотечений на 0,03% в год и недостоверному увеличению числа геморрагических инсультов. Наибольшую пользу прием АСК приносил пациентам с исходно высоким риском развития ССЗ по Фрамингемской шкале (31 предотвращенный ИМ на 1000 пролеченных), тогда как в группе низкого риска число предотвращенных ИМ (6 на 1000 пролеченных в год) было близко числу спровоцированных кровотечений. Результаты ряда РКИ [18–20] и мета-анализов [21–23], выполненных позднее, показали, что даже у пациентов с высоким риском применение антиагрегантов, уменьшая вероятность возникновения отдельных ССО, не приводит к статистически значимому

снижению сердечно-сосудистой смертности и сопровождается повышением риска больших кровотечений.

Отдельного анализа заслуживают результаты применения антиагрегантов у больных сахарным диабетом (СД). Известно, что СД как 1-го, так и 2-го типа ассоциируется с повышенным риском развития атеросклероза и атеротромботических осложнений: вероятность острых ССЗ у пациентов с СД в 2–4 раза выше, чем у лиц того же пола и возраста без нарушений углеводного обмена [24, 25]. В первом мета-анализе Antiplatelet Trialists' Collaboration, выполненном в 1994 г. [26], продемонстрировано достоверное (на 25%) снижение риска развития ССО при назначении антиагрегантов, преимущественно АСК, пациентам с СД и ИБС, цереброваскулярной болезнью (ЦВБ) или иными клиническими формами атеросклероза. Однако результаты последующих исследований оказались менее убедительными. Уже в мета-анализе 2002 г., выполненном той же группой исследователей [27], у пациентов с СД выявлено лишь несущественное (на 7%) снижение риска развития сосудистых осложнений за счет назначения антиагрегантов. В более поздних мета-анализах результатов РКИ, посвященных первичной профилактике ССЗ у пациентов с СД, также показано, что прием АСК несущественно уменьшает число коронарных и цереброваскулярных осложнений [25, 28]. В исследовании JPAD [29] при более чем 10-летнем наблюдении за пациентами, принимавшими АСК в низких дозах (81 и 100 мг/сут) или плацебо, не удалось выявить позитивное влияние АСК на частоту развития ССО, включая внезапную смерть, фатальные и нефатальные осложнения ИБС, фатальный и нефатальный инсульт, заболевание периферических артерий (ОР 1,14 при 95% ДИ от 0,91 до 1,42). Желудочно-кишечные кровотечения зарегистрированы соответственно у 2 и 0,9% пациентов, принимавших и не принимавших АСК (p=0,03). Частота геморрагических инсультов в сравниваемых группах была одинаковой. Таким образом, СД не является фактором, влияющим на результат применения АСК, – польза применения этого препарата определяется главным образом величиной суммарного риска развития ССО.

В рекомендациях по ААТ Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. [30] предлагалось рассматривать назначение низких доз АСК (75–100 мг/сут) лицам старше 50 лет без симптомов ССЗ и без повышенного риска кровотечений (класс рекомендаций IIb). У пациентов с СД применение антиагрегантов с целью первичной профилактики ССО считалось оправданным при высоком риске развития ССО и в отсутствие повышенного риска кровотечений. Назначение АСК пациентам с СД и средним 10-летним риском развития ССЗ расценивалось как возможное, а при низком риске не рекомендовалось. В рекомендациях по профилактике ССЗ и колоректального рака 2016 г. [31] предлагается более дифференцированный подход к назначению АСК: рекомендуется назначать малые дозы АСК лицам в возрасте 50–59 лет с 10-летним риском развития ССЗ ≥10% и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет в отсутствие повышенного риска кровотечений (уровень доказательности данных B). Доказательства пользы АСК для здоровых лиц старше 70 и моложе 50 лет признаются недостаточными. Назначение АСК людям в возрасте 60–69 лет с 10-летним риском ССЗ ≥10% подлежит обсуждению с учетом предпочтений пациента (уровень доказательности C).

Европейские эксперты не рекомендуют применение АСК в общей популяции людей без явной сосудистой патологии в связи с отсутствием очевидной пользы и увеличением опасности больших кровотечений [32].

Каких-либо клинических преимуществ ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ перед АСК в первичной профилактике ССЗ выявить не удалось. В исследовании CHARISMA у лиц с многочисленными факторами сердечно-сосудистого риска назначение клопидогрела по сравнению с АСК не приносило дополнительной пользы в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, за исключением подгруппы пациентов, перенесших ранее острые атеротромботические осложнения [33]. Прасугрел и тикагрелор не изучались в качестве средств первичной профилактики атеротромботических осложнений, эффективность и безопасность их применения в данном контексте неизвестны.

Обсуждая роль АСК в первичной профилактике, следует также остановиться на данных, указывающих на противоопухолевую активность АСК. Еще на первом этапе исследования WHS были отмечены тенденция к уменьшению риска развития рака легких (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,59 до 1,03; p=0,08) и некоторое уменьшение летальности при этом виде опухолей (ОР 0,70 при 95% ДИ от 0,50 до 0,99; p=0,04) у здоровых женщин старше 45 лет [34]. В ходе дальнейшего длительного наблюдения зарегистрировано снижение частоты развития колоректального рака, а также злокачественных опухолей (преимущественно аденокарцином) других локализаций [35]. Эти результаты нашли подтверждение при мета-анализе исследований по первичной профилактике ССЗ [36]. В мета-анализе [37], включавшем данные 11 РКИ, также продемонстрировано достоверное снижение смертности от онкологических заболеваний на фоне приема АСК с целью вторичной профилактики ССЗ в дозах от 75 до 325 мг/сут по сравнению с плацебо. При длительном наблюдении в плацебо-контролируемых исследованиях по первичной профилактике ССЗ показано, что уменьшение заболеваемости колоректальным раком и смертности от него наблюдается не ранее чем через 8–10 лет

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(2).

ежедневного приема малых доз АСК. Применение зависимого от времени анализа результатов РКИ подтвердило достоверное влияние АСК на общую смертность преимущественно за счет уменьшения смертности от рака различных локализаций [38]. Противораковое действие АСК связывают с подавлением активности ЦОГ-2 в клетках нижних отделов желудочно-кишечного тракта и уменьшением регулируемого этим ферментом синтеза простагландина E_2 в эпителиальных и стромальных клетках. Предполагается, что активированные тромбоциты могут индуцировать экспрессию ЦОГ-2 в содержащих ядра клетках стромы поврежденной слизистой оболочки кишечника, приводить к усилению активности простаноидов, факторов роста, цитокинов, а также стимулировать клеточную пролиферацию и ангиогенез [39]. Последовательное участие ЦОГ-1 тромбоцитов и ЦОГ-2 в различных ядерных клетках на ранних этапах трансформации нормальных клеток слизистой оболочки кишки в аденоматозные может объяснить одинаковый вклад малых доз АСК в профилактику тромботических осложнений и аденокарцином. Наличие у АСК противоопухолевых свойств рассматривается как дополнительный повод, но не как основание для применения АСК с целью профилактики злокачественных новообразований.

Применение антиагрегантов для профилактики атеротромбоза у больных со стабильной формой ИБС

Улучшение прогноза у больных со стабильной формой ИБС при лечении АСК по сравнению с плацебо продемонстрировано во многих РКИ. Так, по данным исследования SAPAT [40], применение АСК по сравнению с плацебо у больных стабильной стенокардией в течение 50 мес приводило к снижению риска развития ИМ или внезапной смерти на 34% (p<0,003), что соответствует редукции абсолютного риска на 1% в год. На фоне лечения АСК наблюдалось достоверное снижение риска развития любых фатальных и нефатальных сосудистых осложнений, в том числе инсультов, и уменьшение общей смертности. Это исследование подтвердило и безопасность длительной антиагрегантной терапии: прием АСК ассоциировался со 118 предотвращенными сосудистыми осложнениями и 10 спровоцированными смертельными кровотечениями на 10000 пациенто-лет лечения. В мета-анализе Antiplatelet Trialists' Collaboration 2002 г. [27] показано, что у пациентов с клинически манифестирующими формами атеросклероза прием антиагрегантов по сравнению с отсутствием терапии приводит к достоверному снижению общей смертности (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; p=0,02). Абсолютное снижение риска развития острых ССО у больных стенокардией в течение 2 лет ААТ составило 20–25% по сравнению с плацебо, что соответствует предотвращению 10–20 нефатальных событий на 1000 пациентов в год и несколько меньшему, но достоверному снижению частоты сосудистых смертей. Результаты мета-анализа позволили прийти к заключению о том, что польза ААТ превосходит риск больших геморрагических осложнений. Мета-анализ Antiplatelet Trialists' Collaboration 2009 г. [17], включавший данные 16 РКИ, посвященных вторичной профилактике ССО у пациентов из группы высокого риска, показал, что назначение антиагрегантов (преимущественно АСК) по сравнению с плацебо приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,91 при 95% ДИ от 0,82 до 1,00; p=0,06), а также частоты больших сосудистых катастроф (6,7% против 8,2% в год; p<0,0001), в том числе инсультов (2,08% против 2,54% в год; p=0,002) и коронарных осложнений (4,3% против 5,3% в год; p=0,0001).

Атеросклероз редко развивается изолированно в одном сосудистом регионе, но в клинической картине заболевания могут преобладать признаки поражения коронарного, цереброваскулярного бассейнов или артерий нижних конечностей. Существуют некоторые особенности ААТ в зависимости от преимущественной локализации атеросклеротического поражения.

В исследовании CAPRIE [41] сравнивались АСК и блокатор рецепторов $P2Y_{12}$ клопидогрел как средства вторичной профилактики атеротромботических осложнений при стабильном течении ССЗ, обусловленных атеросклерозом разной локализации. Показано, что у пациентов, перенесших ранее ИМ, инсульт или имеющих клинически проявляющийся атеросклероз периферических артерий, лечение клопидогрелом в целом сопряжено с несколько меньшим риском развития ишемических осложнений (смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, ишемического инсульта) по сравнению с лечением АСК (5,32% против 5,83% – снижение ОР на 8,7%; p=0,043). Дополнительный анализ позволил оценить сравнительную эффективность АСК и клопидогрела в зависимости от преобладающей симптоматики. В подгруппах пациентов, перенесших ИМ и инсульт, эффективность двух антиагрегантов была одинаковой. Преимущество клопидогрела перед АСК выявлено только в группе пациентов с манифестирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: средняя частота развития любых ишемических осложнений при лечении клопидогрелом и АСК составила соответственно 3,71 и 4,86% (снижение ОР на 23,8% при 95% ДИ от 8,9 до 6,2; p=0,0028). На фоне приема АСК по сравнению с клопидогрелом зарегистрировано больше серьезных геморрагических осложнений, прежде всего желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений (0,53% против 0,39%), однако суммарная частота побочных эффектов достоверно не различалась, составляя в группах клопидогрела и АСК 7,15 и 7,71%

в год соответственно (p=0,26). Таким образом, у пациентов со стабильными клиническими проявлениями атеросклероза клопидогрел и АСК не сильно различаются по способности предотвращать развитие ишемических осложнений и смерти от сосудистых причин, но применение клопидогрела сопряжено с меньшим риском кровотечений. На основании данных исследования CAPRIE и полученных позднее результатов сравнительной оценки эффективности различных вариантов ААТ [42, 43] применение клопидогрела рекомендуется считать предпочтительным только для пациентов с манифестирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [32, 44].

Эффективность ААТ в предотвращении инсультов при бессимптомных стенозах сонных артерий, превышающих 50%, не подтверждена в РКИ, однако пожизненный прием АСК в данных обстоятельствах рассматривается как неотъемлемая составляющая профилактики цереброваскулярных и других сосудистых осложнений [32, 44]. Доказана эффективность и безопасность АСК при симптомных стенозах во внечерепных сегментах каротидного бассейна, в частности у пациентов, перенесших некардиоэмболические транзиторные ишемические атаки или инсульты [45], что нашло отражение в современных клинических рекомендациях. ААТ в данных обстоятельствах признается абсолютно необходимой (показания I класса) [32, 44]. Так как длительный прием АСК при вторичной профилактике несколько увеличивает риск развития геморрагических инсультов [17], решение о ее использовании у пациентов с ЦВБ должно приниматься на основании тщательной оценки риска развития тромботических и геморрагических осложнений.

У пациентов с субклиническим атеросклерозом артерий нижних конечностей пользы ААТ продемонстрировано не было [19, 20], тогда как при манифестирующем заболевании ААТ сопровождалась достоверным уменьшением риска развития нефатальных ИМ, инсультов и смерти от этих причин [41]. В настоящее время пациентам с атеросклерозом артерий нижних конечностей лечение антиагрегантами рекомендуется только при появлении симптомов или после операций реваскуляризации [32, 44].

Опыт применения более мощных ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ у пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза крайне ограничен. Тикагрелор и прасугрел у пациентов с хроническими формами ИБС не исследовались. В исследовании EUCLID [46] частота развития тяжелых ССО у пациентов с клинически проявляющимся атеросклерозом артерий нижних конечностей на фоне терапии тикагрелором и клопидогрелом была одинаковой. Не обнаружено различий между группами и по частоте больших кровотечений. У пациентов с острыми цереброваскулярными расстройствами тикагрелор оказался не более эффективен, чем АСК [47].

Двухкомпонентная антиагрегантная терапия (ДААТ) с успехом применяется для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Однако попытки более надежного предупреждения тромбообразования путем применения двух антитромбоцитарных препаратов с разными механизмами действия у пациентов с хроническими формами атеросклероза до последнего времени не были успешными. В исследовании CHARISMA не удалось продемонстрировать преимущества ДААТ клопидогрелом и АСК по сравнению с однокомпонентным лечением у пациентов со стабильными проявлениями атеросклероза сонных, периферических артерий или с высоким риском развития ССО [33]. Только у больных с документированными атеротромботическими осложнениями, в частности перенесших ИМ, комбинация АСК и клопидогрела приносила некоторую дополнительную пользу [48]. Добавление к стандартной терапии АСК ингибитора рецепторов PAR-1 ворапаксара у пациентов с атеросклерозом периферических артерий, ИМ или ишемическим инсультом в анамнезе приводило к уменьшению частоты развития исходов, включенных в основной критерий оценки (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт), но не влияло на общую смертность и сопровождалось достоверным увеличением частоты средней тяжести и тяжелых кровотечений: 4,2% в группе комбинированной ААТ против 2,5% в группе АСК (p<0,001), в том числе внутричерепных кровотечений – 1,0% против 0,5% (p<0,001) [49].

В современных рекомендациях стандартом пожизненной вторичной профилактики ССО для пациентов с ИБС и ЦВБ признается однокомпонентная ААТ низкими дозами АСК. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут может служить альтернативой АСК у пациентов с непереносимостью АСК или абсолютными противопоказаниями к ее применению и предпочтителен при симптомном атеросклерозе артерий нижних конечностей [32, 44, 50].

Единственной ситуацией, в которой ДААТ применяется как стандартное лечение у пациентов со стабильной ИБС, является плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий [50–52]. Для предотвращения тромбоза стентов рекомендуется применение комбинации АСК и клопидогрела, поскольку ни тикагрелор, ни прасугрел в сочетании с АСК при плановых ЧКВ не исследовались. В качестве исключения рассматривается назначение этих препаратов пациентам, перенесшим тромбоз стента на фоне ДААТ комбинацией АСК и клопидогрела [52].

Длительность ДААТ зависит от клинической ситуации, послужившей поводом к назначению антиагрегантов, вида выполненного коронарного вмешательства, количества, локализации и характеристик имплантированных стентов. Кроме того, необходимо принимать во внима-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(2).

ние особенности пациента, определяющие риск развития тромботических и геморрагических осложнений, и переносимость лечения. Определению оптимальных сроков ДААТ посвящено большое количество РКИ. На основании результатов, полученных еще в 90-е годы прошлого века [53, 54], принято положение о том, что после имплантации голометаллических стентов ДААТ должна продолжаться не менее 1 мес. Позднее было сформулировано представление о необходимости, по крайней мере, 12 мес ДААТ после имплантации стентов первого поколения, выделяющих лекарственное вещество [55]. Выделяющие лекарственное вещество стенты второго поколения обладают значительно меньшей тромбогенностью, поэтому при их использовании представляются безопасными короткие (от 3 до 6 мес) [56, 57] и ультракороткие (1 мес) [58] сроки проведения ДААТ. В настоящее время после плановых ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС рекомендуется ДААТ АСК и клопидогрелом в течение 6 мес независимо от типа установленного стента (голометаллический или с лекарственным покрытием последних поколений), а при высоком риске кровотечений возможно сокращение длительности приема клопидогрела до 3 мес. После имплантации биорезорбируемых скаффолдов ДААТ должна проводиться не менее 1 года. Для пациентов, перенесших рекомендованный период лечения АСК и клопидогрелом без геморрагических осложнений, но имеющих высокий риск развития тромботических осложнений и низкий риск кровотечений, может обсуждаться целесообразность продления ДААТ до 30 мес. После завершения ДААТ больным со стабильной ИБС рекомендуется продолжить прием одного антиагреганта в течение неопределенно долгого времени [52].

Применение комбинации антиагрегантов и пероральных антикоагулянтов для вторичной профилактики ССО

Самым частым поводом к одновременному назначению антиагрегантов и антикоагулянтов для перорального применения (ПОАК) служит сочетание ИБС и фибрилляции предсердий (ФП). ФП регистрируется у 4–5% больных со стабильной ИБС [59]. Известно, что возникновение любой формы ФП приводит к увеличению риска развития инсультов и венозных эмболий [60]. АСК позволяет снизить этот риск на 0,8% в год, а у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, на 2,5% в год [61]. Однако по способности предотвращать кардиоэмболические осложнения у пациентов с ФП антиагреганты существенно уступают как антагонистам витамина К (АВК) [62], так и «новым» ПОАК [63]. Пациентам с ФП и риском кардиоэмболических осложнений, оцененным по шкале CHA_2DS_2-VASc в 2 балла и более для мужчин, и в 3 балла и более для женщин, рекомендуется постоянный прием ПОАК [59]. В то же время имплантация коронарных стентов – все более часто применяющийся в практике метод лечения больных ИБС – требует проведения ДААТ. Комбинация АСК и ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$ более надежно, чем АВК, предотвращает тромбоз стента [64], но ПОАК превосходят ДААТ в снижении риска развития ишемических инсультов при ФП [65].

Пациентам с ФП и стабильным течением ИБС назначение двух препаратов, подавляющих свертываемость крови (антиагреганта и ПОАК), не приносит дополнительной пользы в предотвращении ишемических осложнений, и риск такой терапии представляется неоправданно высоким. В данной ситуации рекомендуется назначение только ПОАК [52, 59]. Особую группу представляют пациенты с ФП, подвергшиеся ЧКВ. После плановых ЧКВ у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, не переносивших обострений ИБС в течение ближайшего года, длительность трехкомпонентной антитромботической терапии, включающей АСК, клопидогрел и ПОАК, может быть ограничена 1 мес независимо от типа имплантированных стентов. Затем рекомендуется комбинированная терапия одним антиагрегантом (клопидогрелом или АСК) и ПОАК до 12 мес после стентирования, а в дальнейшем – продолжение лечения только ПОАК [52, 59]. У пациентов с очень высоким риском кровотечения, превышающим риск развития ишемических осложнений, возможен отказ от трехкомпонентной антитромботической терапии и проведение двухкомпонентной антитромботической терапии (клопидогрел и ПОАК) в течение 1 года после ЧКВ, а затем – продолжение приема ПОАК [52, 59].

Варианты антитромботической терапии у больных с ФП после ЧКВ в настоящее время активно исследуются. В открытое исследование PIONEER AF-PCI [66] были включены 2124 пациента с неклапанной ФП, которым выполнялось стентирование коронарных артерий. У большинства больных выполнялось плановое ЧКВ, в 12% случаев поводом к операции был ИМ с подъемом сегмента ST. В соотношении 1:1:1 пациенты были рандомизированы в группы 3 стратегий антитромботической терапии: больным 1-й группы назначалась комбинация ривароксабана в низкой дозе (15 мг/сут) с ингибитором рецепторов $P2Y_{12}$ (93% больных принимали клопидогрел, остальные – примерно поровну тикагрелор или прасугрел). Лечение продолжалось до 12 мес. Больным 2-й группы назначался ривароксабан в очень низкой дозе (2,5 мг 2 раза в день) и ДААТ (АСК и ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$, в 95% случаев – клопидогрел). Лечение по этой схеме проводилось 1, 6 или 12 мес, после чего назначался ривароксабан по 15 мг/сут в сочетании с АСК. Больным 3-й группы проводилась «стандартная» терапия: АВК

в комбинации с ДААТ (96% больных принимали клопидогрел) в течение 1, 6 или 12 мес, после чего продолжался прием АВК в сочетании с АСК. Продолжительность трехкомпонентной антитромботической терапии определялась индивидуально по усмотрению врача. Первичная конечная точка – клинически значимые (большие, малые и требующие медицинского вмешательства) кровотечения – достоверно реже регистрировалась в группах больных, получавших ривароксабан, по сравнению с больными, получавшими АВК: для больных 1-й группы ОР 0,59 (при 95% ДИ от 0,47 до 0,76; p<0,001), для больных 2-й группы ОР 0,63 (при 95% ДИ от 0,50 до 0,80; p<0,001). Хотя в исследовании не планировалось оценивать различия в риске развития ишемических осложнений, следует отметить, что частота смертей от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсультов была сопоставима во всех 3 группах больных. Позже в открытом исследовании RE-DUAL PCI [67] было показано, что у пациентов с ФП, подвергнутых ЧКВ, антикоагулянтная терапия дабигатраном в режимах 110 мг 2 раза в день и 150 мг 2 раза в день в сочетании с ингибитором рецепторов $P2Y_{12}$ (клопидогрелом или тикагрелором) также сопровождалась значительно меньшим риском больших или клинически значимых небольших кровотечений по сравнению с трехкомпонентной антитромботической терапией (комбинация АВК, АСК и ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$). Лечение дабигатраном и ингибитором рецепторов $P2Y_{12}$ не уступало стандартной трехкомпонентной антитромботической терапии по эффективности в предотвращении исходов конечной точки (тромбоэмболия, смерть или внеплановая реваскуляризация).

В стремлении улучшить результаты консервативного лечения больных со стабильной ИБС исследователями изыскиваются новые, усиленные варианты фармакотерапии – в частности, за счет назначения ПОАК в дополнение к антиагреганту. В недавно завершившемся исследовании COMPASS [68] изучалась эффективность применения комбинации АСК с ривароксабаном для вторичной профилактики ССО у пациентов со стабильной ИБС или атеросклерозом периферических артерий без ФП и вне связи с процедурами реваскуляризации. В исследовании приняли участие 27 395 пациента, из которых 90,6% страдали ИБС и 27,3% атеросклерозом периферических артерий. Сравнивались 3 режима лечения: АСК в дозе 100 мг/сут, ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, АСК в дозе 100 мг/сут в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Исходы, включенные в основной комбинированный показатель (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт), достоверно реже развивались в группе комбинированной терапии АСК и ривароксабаном по сравнению с монотерапией АСК (4,1% против 5,4%; ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86; p<0,001). Частота больших кровотечений у пациентов, получавших комбинированную терапию, была выше, чем у больных, которые получали монотерапию АСК (3,1% против 1,9%; ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; p<0,001), но статистически значимых различий между группами по частоте внутричерепных и фатальных кровотечений выявлено не было. Результаты исследования COMPASS дают основание полагать, что перечень показаний к применению ривароксабана будет дополнен стабильной ИБС.

Прасугрел и тикагрелор не рекомендуются для применения в сочетании с ПОАК в связи с существенным увеличением риска тяжелых спонтанных кровотечений [52].

Резистентность к антиагрегантам

Термином «резистентность» применительно к АСК обозначается ряд различных феноменов, в том числе неспособность АСК предотвращать атеротромботические осложнения, увеличивать время кровотечения, уменьшать выработку тромбоксана A_2 и вызывать характерные для антиагреганта изменения функции тромбоцитов, определяемые в исследованиях in vitro. Истинная частота феномена неизвестна, но полагают, что от 10 до 20% больных с клинически манифестирующими формами атеросклероза частично или полностью нечувствительны к АСК [40, 69]. В качестве возможных механизмов развития резистентности к АСК обсуждаются повышенная экспрессия ЦОГ во вновь образовавшихся тромбоцитах, экстратромбоцитарный синтез тромбоксана A_2, конкурентные взаимодействия АСК и других лекарственных препаратов (прежде всего нестероидных противовоспалительных средств, обратимо ингибирующих ЦОГ), генетический полиморфизм ЦОГ-1, ЦОГ-2, синтетазы тромбоксана A_2 и других ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты [69]. В присутствии ряда патологических факторов, таких как курение, СД, метаболический синдром, а также в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования, подавление активности ЦОГ-1 тромбоцитов может быть менее выраженным, чем у здоровых лиц. При перечисленных обстоятельствах недостаточное антиагрегантное действие АСК связывают с повышенной активностью тромбоцитов, ускоренным обновлением популяции тромбоцитов, синтезом соединений, нарушающих взаимодействие АСК с изоформами ЦОГ. Диагностические критерии резистентности к АСК до настоящего времени не разработаны, и убедительных доказательств клинического значения этого феномена не представлено. В меморандуме рабочей группы по изучению резистентности к АСК Научного и стандартизационного комитета Международного общества по тромбозу и гемостазу [70] подчеркивается, что возникновение атеротромботического осложнения на фоне

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(2).

лечения АСК не является основанием для заключения о резистентности к этому препарату, поскольку артериальный тромбоз – это многофакторное явление, развитие которого означает неудачу лечения в целом.

В ходе клинического применения клопидогрела была выявлена выраженная вариабельность реакции на прием препарата: у больных, получающих одинаковую дозу клопидогрела, существенно различались степень подавления АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и риск развития тромботических осложнений [71]. Влияние клопидогрела на агрегацию тромбоцитов зависит от способности ферментных систем печени преобразовывать его в активные метаболиты. Резистентность к клопидогрелу в большинстве случаев обусловлена мутациями генов цитохрома P450 (CYP). Основным генотипом, определяющим реакцию на клопидогрел здоровых людей, является CYP2C19. В ряде исследований продемонстрирована связь носительства мутантного аллеля CYP2C19 у пациентов, длительно принимающих клопидогрел, со снижением уровня его активных метаболитов в крови и ослаблением ингибирования тромбоцитов. Во многих исследованиях выявлена ассоциация полиморфизма гена CYP2C19 с повышенным риском развития ССО, особенно тромбоза коронарных стентов, установленных при ЧКВ в остром периоде ИМ [72, 73]. Однако в некоторых исследованиях не обнаружено влияния генного полиморфизма на исходы лечения [74]. Не получено также убедительного подтверждения того, что фармакокинетические взаимодействия клопидогрела с некоторыми лекарственными препаратами (включая ингибиторы протонного насоса) имеют клиническое значение [75]. В результате мета-анализа исследований, посвященных проблеме резистентности к клопидогрелу, авторы пришли к заключению о том, что носительство мутантного аллеля CYP2C19 связано со снижением уровня активных метаболитов клопидогрела и уменьшением степени ингибирования агрегационной способности тромбоцитов, однако статистически значимого влияния на клиническую эффективность клопидогрела полиморфизм гена CYP2C19 не оказывает [76]. Тестирование генотипа, определение остаточной активности тромбоцитов во время лечения и коррекция терапии ингибиторами рецепторов $P2Y_{12}$ на основании результатов лабораторных исследований в настоящее время не рекомендуются, так как это не приводит к улучшению клинических результатов [52, 75, 76].

Превращение прасугрела в активные метаболиты зависит от активности ферментов печени в меньшей степени, чем трансформация клопидогрела. Генотип CYP не оказывает существенного влияния на метаболизм и фармакокинетику прасугрела. По этой причине устойчивость к действию прасугрела встречается реже, чем к клопидогрелу. Тикагрелор – активное лекарственное соединение, которое непосредственно взаимодействует с рецепторами $P2Y_{12}$. Поскольку препарат не нуждается в печеночной трансформации, его антиагрегационное действие, по сравнению с клопидогрелом, является менее вариабельным [77, 78].

По сравнению с резистентностью к антиагрегантам более очевидную роль в недостаточной эффективности ААТ играет несоблюдение пациентами рекомендованного режима лечения. Прерывание ДААТ после ЧКВ является основной причиной развития тромбоза стентов [79]. При анализе последствий несоблюдения режима или прекращения лечения АСК у пациентов с ИБС, перенесших острый коронарный синдром и ЧКВ, обнаружено увеличение суммарного риска тяжелых осложнений в 3,14 раза (при 95% ДИ от 1,75 до 5,61; p=0,0001) уже через 10 дней после прерывания лечения. Наибольшую опасность отмена АСК представляла для пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий: ОР развития ИМ и смерти в этой группе составило 89,78 (при 95% ДИ от 29,9 до 269,6) по сравнению с пациентами, продолжившими ДААТ [80].

Безопасность лечения антиагрегантами

Антитромботическое действие любого из антиагрегантов закономерно сочетается с увеличением риска кровотечений, так как в основе и основного, и нежелательного эффектов лежит угнетение гемостаза. Вероятность кровотечений, связанных с приемом антиагрегантов, возрастает по мере увеличения общего риска развития ССО [17].

Особое значение приобретает безопасность лечения АСК, так как АСК является стандартом длительного (пожизненного) лечения пациентов с хроническими формами атеросклероза и основой ДААТ. В мета-анализе Antiplatelet Trialists' Collaboration 2009 г. [17] продемонстрировано почти 50% увеличение риска больших (потребовавших гемотрансфузии или приведших к смерти) желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений, обусловленных приемом АСК по сравнению с плацебо (ОР 1,54 при 95% ДИ от 1,30 до 1,82; p<0,0001). Однако абсолютные цифры свидетельствуют о том, что АСК редко вызывает серьезные геморрагические осложнения: их частота не превышала 0,10% в год, а в отсутствие терапии составляла 0,07% в год, достоверного увеличения риска фатальных кровотечений на фоне приема АСК не отмечалось. По данным мета-анализа Antiplatelet Trialists' Collaboration 2002 г. [27], прием антиагрегантов достоверно увеличивает риск развития геморрагических инсультов на 22%. Вместе с тем суммарная польза назначения АСК в рамках вторичной профилактики ССЗ существенно превосходит риск развития геморрагических осложнений. В целом, количество спровоцированных приемом АСК больших экстракраниальных крово-

течений (в основном желудочно-кишечных) оказалось в 20–50 раз меньше (в зависимости от пола и возраста) числа предотвращенных тромботических осложнений, а у пациентов с ИМ абсолютное увеличение числа кровотечений, требующих переливания крови, было примерно в 100 раз меньше, чем абсолютное число предотвращенных сосудистых катастроф [17, 27].

Антитромбоцитарный эффект АСК (при приеме более 30 мг/сут) не зависит от дозы и достигает максимума при использовании 75–100 мг/сут [81]. В то же время риск кровотечений при продолжительном ежедневном приеме АСК прямо связан с его дозой. По данным исследования SAPAT, увеличение дозы АСК с 75 до 160 мг/сут сопровождалось удвоением числа желудочно-кишечных кровотечений, а при приеме 325 мг/сут риск кровотечений увеличивался еще в 2 раза [40]. При длительном лечении АСК в дозах менее 162 мг/сут частота желудочно-кишечных кровотечений составляет 2,3% по сравнению с 1,45% в группе плацебо (ОР 1,59 при 95% ДИ от 1,40 до 1,81) [27], а лечение большими дозами АСК сопряжено с увеличением ОР до 1,96 (при 95% ДИ от 1,58 до 2,43) [50].

Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема АСК обусловлены не только подавлением агрегации тромбоцитов, но и нарушением синтеза цитопротективного простагландина E_2 вследствие дозозависимого подавления активности ЦОГ-1 в клетках слизистой оболочки. При использовании высоких (аналгетических и противовоспалительных) доз АСК ингибирование ЦОГ-зависимой цитопротекции дополнительно увеличивает риск повреждений слизистой оболочки в 4–6 раз [81]. Для уменьшения риска повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при длительном лечении используются минимальные (75–100 мг/сут) дозы, а также специальные (кишечнорастворимые и буферные) лекарственные формы АСК. Предположение о том, что прием различных форм АСК по-разному сказывается на риске кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проверено в многоцентровом исследовании случай–контроль [82]. ОР кровотечения для простой, кишечнорастворимой и буферной форм АСК в средней дозе 325 мг/сут и менее составляло 2,6, 2,7 и 3,1 соответственно. Для доз, превышающих 325 мг/сут, ОР составило 5,8 для простой и 7,0 для буферной формы препарата. Полученные результаты позволили авторам исследования высказать сомнение в том, что по влиянию на риск кровотечения специальные формы АСК являются более безопасными, чем простая форма.

Более частым, чем кровотечения, побочным эффектом АСК является гастроинтестинальная непереносимость, которую регистрируют в 5–40% случаев. Помимо ингибирования ЦОГ-1 с последующей блокадой синтеза протекторных простагландинов и простациклинов, для развития АСК-ассоциированной гастропатии имеет значение непосредственный контакт АСК со слизистой оболочкой желудка, который может вызвать локальное воспаление и эрозивные повреждения, обусловленные апоптозом эпителиальных клеток [83]. К основным мерам предотвращения АСК-ассоциированной гастропатии, кроме назначения минимально эффективной дозы АСК, относятся профилактическое применение ингибиторов протонного насоса и особых лекарственных форм АСК. Буферная форма АСК в связи с низким содержанием ощелачивающих соединений не оказывает существенного влияния на кислотность желудочного содержимого как фактора, способствующего повреждению слизистой оболочки, однако добавление антацидов в состав таблетки способствует растворению АСК в воде и опорожнению желудка. В отличие от буферной формы, защитное действие которой обусловлено в основном сокращением времени пребывания АСК в полости желудка, применение АСК в кишечнорастворимой оболочке уменьшает вероятность развития гастропатии за счет предотвращения прямого контакта действующего вещества со слизистой оболочкой желудка [82, 84]. По данным выполненного в Германии проспективного эпидемиологического исследования [85], после перевода пациентов, изначально получавших незащищенную АСК, на прием АСК в кишечнорастворимой оболочке доля больных с жалобами на изжогу через 3 мес лечения достоверно снизилась с 37,5 до 19,1%, а через 2 года терапии сократилась до 10,5%. Доля пациентов, испытывающих дискомфорт в желудке, за 3 мес и 2 года лечения снизилась с 42 до 23,5 и 17,9% соответственно. Таким образом, существуют теоретическое обоснование и клиническое подтверждение того, что применение кишечнорастворимой формы АСК является наиболее безопасным вариантом продолжительной ААТ, включающей это лекарственное средство.

Лечение антиагрегантами рассматривается в настоящее время как обязательная составляющая вторичной профилактики у пациентов с манифестирующим атеросклерозом. Выбор режима антитромботической терапии определяется клинической формой заболевания, соотношением риска развития ишемических и геморрагических осложнений, переносимостью терапии. Соблюдение основанных на доказательствах режимов лечения способствует уменьшению вероятности развития острых, в том числе фатальных, атеротромботических осложнений. АСК остается базовым препаратом для профилактики артериальных тромбозов как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной антитромботической терапии. Безопасность длительного применения АСК в значительной степени определяется выбором лекарственной формы препарата.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология» Института высоких медицинских технологий

Перепеч Н. Б. – д. м. н., проф., руков. Центра.

Михайлова И. Е. – к. м. н., ст. н. с. Центра.

E-mail: nikita_perepech@mail.ru

Information about the author:

St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Nikita B. Perepech – MD, professor.

E-mail: nikita_perepech@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Banerjee A. Aspirin and Salicylates. Dialogues in Cardiovascular Medicine 2002;7 (1):44–47.
2. Cyrus T., Sung S., Zhao L. et al. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. Circulation 2002;106:1282–1287.
3. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Platelets. Ed. Michelson A. D. San Diego: Academic Press 2006:1127–1144.
4. Farid N. A., Smith R. L., Gillespie T. A. et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopiridine, in humans. Drug Metab Dispos 2007;35:1096–1104.
5. Husted S., van Giezen J. J. Ticagrelor: the first reversibly binding oral $P2Y_{12}$ receptor antagonist. Cardiovasc Ther 2009;27 (4):259–274.
6. Cattaneo M. New $P2Y_{12}$ inhibitors. Circulation 2010;121:171–179.
7. Armstrong P. C., Peter K. GpIIb/IIIa inhibitors: From bench to bedside and back to bench again. Thromb Haemost 2012;107:808–814.
8. Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. Am Heart J 2009;157:253–262.
9. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. N Engl J Med 1989;321:129–135.
10. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J 1988;296:313–316.
11. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998;351:233–241.
12. 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 the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998;351:1755–1762.
13. Primary Prevention Project Investigators Low dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Lancet 2001;357:89–95.
14. Ridker P. M., Cook N. R., Lee I. M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2005;352:1293–1304.
15. Hart R. G., Halperin J. L., McBride R. et al. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. Meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol 2000;57:326–332.
16. Sunmuganathan P. S., Ghahramani P., Jackson P. R. et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. Heart 2001;85:265–271.
17. Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849–1860.
18. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134–2141.
19. Fowkes F. G., Price J. F., Stewart M. C. et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:841–848.
20. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial. BMJ 2008;337: a1840.
21. Bartolucci A. A., Tendera M., Howard G. Metaanalysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. Am J Cardiol 2011;107:1796–1801.
22. Raju N., Sobieraj-Teague M., Hirsh J. et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med 2011;124:621–629.
23. Berger J. S., Lala A., Krantz M. J. et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a metaanalysis of randomized trials. Am Heart J 2011;162:115–124, e2. 20–23.
24. Sarwar N., Gao P., Seshasai S. R. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. Lancet 2010;375:2215–2231.
25. Pignone M., Alberts M. J., Colwell J. A. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694–2701.
26. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81–106.
27. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71–86.
28. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G. F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;339: b4531–4538.
29. Saito Y., Okada S., Ogawa H. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial Circulation 2017;135:659–670.
30. Vandvik P. O., Lincoff A. M., Gore J. M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College

of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141: e637S–668S.
31. Bibbins-Domingo K. U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2016; doi:10.7326/M16–0577.
32. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315–2381.
33. Bhatt D. L., Fox K. A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706–1717.
34. Cook N. R., Lee I. M., Gaziano J. M. et al. Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer: the Women's Health Study: a Randomised Controlled Trial. JAMA 2005; 294 (1):47–55.
35. Cook N. R., Lee I. M., Zhang S. M. et al. Alternateday, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. Ann Intern Med 2013;159:77–85.
36. Rothwell P. M., Price J. F., Fowkes F. G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet 2012;379:1602–1612.
37. Mills E. J., Wu P., Alberton M. et al. Low-dose aspirin and cancer mortality: a meta-analysis of randomized trials. Am J Med 2012;125:560–567.
38. Rothwell P. M., Fowkes F. G., Belch J. F. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011;377:31–41.
39. Flossman E., Rothwell P. M. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369:1603–1613.
40. Juul-Moller 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.
41. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329–1339.
42. Schmit K., Dolor R. J., Jones W. S. et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. J Am Heart Assoc 2014;3: e001330.
43. Belch J. J., Dormandy J., Biasi G. M. et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg 2010;52:825–833.
44. Aboyans V., Ricco J-B., Bartelink M–L. E. L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Eur Heart J 2017;00:1–60 doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
45. Sacco R. L., Diener H. C., Yusuf S. et al. Aspirin and extended release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med 2008;359:1238–1251.
46. Hiatt W. R., Fowkes F. G. R., Heizer G. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease. N Engl J Med 2017;376:32–40.
47. Johnston S. C., Amarenco P., Albers G. W. et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2016;375:35–43.
48. Bhatt D. L., Flather M. D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1982–1988.
49. Morrow D. A., Braunwald E., Bonaca M. P. et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2012; 366: 1404–1413.
50. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949–3003.
51. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularisation. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association of Cardio-Thoracic Surgery. Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014;35:2541–2619.
52. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R. A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2017;0:1–48. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
53. Schomig A., Neumann F. J., Kastrati A. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996;334:1084–1089.
54. Bertrand M. E., Legrand V., Boland J. et al. Randomized multicenter comparison ofconventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and electivecoronary stenting. Circulation 1998;98:1597–1603.
55. Bangalore S., Kumar S., Fusaro M. et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117762 patient-years of follow-up from randomized trials. Circulation 2012;125:2873–2891.
56. Schulz-Schupke S., Byrne R. A., Ten Berg J. M. et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. Eur Heart J 2015;36:1252–1263.
57. Feres F., Costa R. A., Abizaid A. et al. OPTIMIZE Trial investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA 2013;310:2510–2522.
58. Urban P., Meredith I. T., Abizaid A. et al. for the LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. N Engl J Med 2015;373:2038–2047.
59. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893–2962.
60. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A. J. et al on behalf of the Euro Heart Survey Investigators Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation Eur Heart J 2005;26;2422–2434.
61. Hart R. G., Pearce L. A, Aguilar M. I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007;146:857–867.
62. ACTIVE Investigators, Connolly S. J, Pogue J., Hart R. G. et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360 (20):2066–2078.
63. Connolly S. J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation, N Engl J Med 2011;364:806–817.
64. Leon M. B., Baim D. S., Popma J. J. et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. N Engl J Med 1998;339:1665–1671.
65. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006;367:1903–1912.
66. Gibson M., Mehran R., Bode Ch. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375:2423–2434.
67. Cannon P. Ch., Bhatt D. L., Oldgren J. et al. for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigatorson. Dual Antithrombotic

Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation N Engl J Med 2017;377:1513–1524.
68. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med; DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
69. Wang T.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity Eur. Heart J 2006;27:647–654.
70. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost 2005;3:1–3.
71. Gurbel P.A., Tantry U.S. Clopidogrel resistance? Thrombosis Res 2007;120:311–321.
72. Collet J.-P., Hulot J.-S., Pena A. et al. Cytochrome P4502C12 polymorphism in young patients treated clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet 2009;373:309–317.
73. Sibbing D., Stegherr J., Latz W. et al. Cytochrome P4502C19 loss of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2009;30:916–922.
74. Paré G., Mehta S.R., Yusuf S. et al. Effects of CYP2C19 Genotipe on Outcomes of Clopidogrel Treatment. N Engl J Med 2010;363:1704–1714.
75. Frelinger A.L. III, Bhatt D.L., Lee R.D. et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. J Am Coll Cardiol 2013; January 9.
76. Holmes M.V., Perel P., Shah T. et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306 (24):2704–2714.
77. Storey R.F., Husted S., Harrington R.A. et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral $P2Y_{12}$ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2007;50 (19):1852–1856.
78. Gurbel P.A., Bilden K.P., Butler K. et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. Circulation 2009;120:2577–2585.
79. Mehran R., Baber U., Steg P.G. et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet 2013;382:1714–1722.
80. Biondi-Zoccai G.G.L., Lotrionte M, Agostoni P. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients at risk for coronary artery disease. Eur Heart J 2006;27:2667–2674.
81. Patrono C., Garcıa Rodrıguez L.A., Landolfi R., Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 2005;353:2373–2383.
82. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996;348:1413–1416.
83. Tarnawski A., Stachura J., Gergely H., Hollander D. Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat. Eur J Clin Invest 1990;20:432–440.
84. Hawthorne A.B., Mahida Y.R., Cole A.T., Hawkey C.J. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991;32:77–83.
85. Dietz R., Rauch B. Leitline zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronarien Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003;92:501–521.

Поступила 25.09.17 (Received 25.09.17)