

Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины?

О.В. Аверков

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Acetylsalicylic acid as an anti-platelet agent: what forms should be used, according to evidence-based medicine?

O.V. Averkov

Russian Peoples' Friendship University. Moscow, Russia

В аналитической статье приведены рассуждения о доказательствах эффективности, плюсах и минусах одного из наиболее изученных антитромбоцитарных средств — ацетилсалициловой кислоты (АСК). Убедительные положительные результаты клинических испытаний и, так называемая, “желудочная токсичность” АСК — Аспирин, вместе с необходимостью длительного применения препарата в качестве антиагреганта, стали основанием появления различных лекарственных форм Аспирина: растворимых, с контролируемым высвобождением, покрытых кишечных, локальных (накожных), буферных, а также комбинированных средств, сочетающих в себе АСК и вещества с антацидным эффектом. К настоящему времени наиболее убедительные доказательства щадящего действия на слизистую желудка получены для покрытых кишечных форм Аспирина. Особенности биодоступности, различия в лабораторных эффектах, желудочно-кишечной переносимости и безопасности различных форм Аспирина не могут быть окончательной мерой при выборе препарата. Финальным критерием целесообразности применения какой-либо из многочисленных форм АСК могут быть, прежде всего, данные о способности снижать риск событий, предотвращению которых должно способствовать назначение препарата. В многочисленной доказательной базе Аспирина, как антитромбоцитарного средства, большая часть информации пришла из результатов исследований, выполненных с обычной АСК. Убедительные аргументы в пользу применения, в т.ч. данные о снижении смертности, есть у покрытых кишечных форм этого препарата. У других “улучшенных” форм Аспирина, включая буферные, растворимые и комбинированные с антацидом, доказательства эффективности подобного уровня отсутствуют и их предлагают использовать лишь на основании схожести лабораторных эффектов и ожидаемой меньшей “желудочной токсичности”.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты, вторичная и первичная профилактика.

This analytic paper reviews the evidence on effectiveness, benefits and limitations of one of the best-studied anti-platelet agents — acetylsalicylic acid (ASA). The results of clinical trials, together with so called “gastro-toxicity” of ASA, or Aspirin, and a need for long-term anti-platelet therapy, were the basis for development of various Aspirin forms — soluble, with controlled release, enteric-coated, local (cutaneous), buffer, and combined (Aspirin plus antacids). Currently, the minimal gastro-toxicity has been demonstrated for enteric-coated forms. Specifics of bio-availability, laboratory effects, gastro-intestinal tolerability, and safety could not be the main criteria for choosing a medication form. The choice of an ASA form is defined by the evidence on risk reduction by this form. The extensive evidence on Aspirin as an anti-platelet agent has been obtained in clinical trials using standard ASA. For enteric-coated ASA forms, the evidence on end-point reduction, including mortality reduction, is also available. For other “improved” Aspirin forms, such as buffer, soluble and combined, this evidence is lacking; therefore, their choice could be based only on similarity of laboratory effects and expected lower gastro-toxicity.

Key words: Acetylsalicylic acid, anti-aggregants, secondary and primary prevention.

Атеротромбоз по праву считают морфологической основой инфарктов миокарда (ИМ) и мозга, других ишемических и некротических осложнений атеросклероза. Многие из этих событий несут в себе прямую или отсроченную угрозу для жизни больных атеросклерозом. Именно поэтому эффективные антитромботические вмешательства являются обязательным элементом лечения больных с острыми и хроническими проявлениями атеросклероза. Основу подобного лечения составляют антитромбоцитарные препараты, представленные в абсолютном большинстве показаний ацетилсалициловой кислотой (АСК) или комбинацией АСК с другими дезагрегантами.

Требования к эффективному медикаментозному вмешательству в современной доказательной медицине достаточно просты. Предлагаемое средство должно предотвращать события, угрожающие жизни, а его побочные действия, в свою очередь, не должны угрожать жизни и ограничивать переносимость препарата. Окончательной мерой эффективности и безопасности является влияние любого вмешательства на смертность.

В современной медицине объективные доказательства эффективности и безопасности лекарства получают в специально организованных, рандомизированных, плацебо-контролируемых, сравнительных исследованиях. В основе статистического подтверждения “неслучайности” полученных доказательств лежит участие в подобных исследованиях тысяч, а иногда и десятков тысяч больных.

Сам факт существования такого термина как “эра аспирина” указывает на значимое место этого препарата в предотвращении осложнений атеросклероза. Многократно доказанная эффективность АСК привела к тому, что любое средство, предлагаемое в качестве антитромбоцитарных препаратов, в исследованиях по выяснению целесообразности его применения сравнивается не с “контролем”, а с АСК. В последние годы замысел исследований по оценке антитромбоцитарных препаратов все чаще предусматривает сравнение двух групп больных: получающих АСК и получающих АСК в сочетании с новым дезагрегантом. Другими словами, лечение АСК признано бесспорным эталоном в предотвращении осложнений атеросклероза с помощью средств, влияющих на тромбоцитарное звено гемостаза.

В конце прошлого века объединенный анализ исследований, посвященных оценке эффектов дезагрегантов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и, прежде всего, при разных клинических проявлениях атеросклероза, показал возможность влияния на риск развития ишемических событий, таких как смерть от сердечных причин, ИМ и ишемический инсульт. Относительный риск суммы этих событий под влиянием дезагрегантов снижался в среднем на четверть [1]. Самым популярным

средством в исследованиях, вошедших в мета-анализ Antiplatelet Trialist' Collaboration, была АСК. При наличии более чем убедительных доказательств целесообразности антитромбоцитарной терапии (АТТ), полученных при оценке многих дезагрегантов, в итоге объединенного анализа к применению при изучавшихся состояниях рекомендована была только АСК [1]. Повторный объединенный анализ ~ 200 исследований, включавших > 140 тыс. разных больных высокого риска, добавил к имевшимся ранее показаниям для АТТ острый ИИ, периферический атеросклероз и стабильную стенокардию. При этом АСК так и осталась основным препаратом для большинства клинических состояний, требующих применения антитромбоцитарных препаратов [2]. Главным достоинством АСК оказалась его универсальность. В исследованиях получены основания для ее использования при острых состояниях, вызванных атеротромбозом: ИМ, нестабильной стенокардии (НС), ишемическом инсульте, и для длительного применения в качестве средства вторичной профилактики: после перенесенного ИМ, ишемического инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения (НМК).

Конец XX века и начало XXI прошли под знаком создания многочисленных рекомендательных документов, разработанных группами экспертов и призванных облегчить деятельность практических врачей. Не избежало подобной участи и АТТ, отношение к различным элементам которого сформулировано группой экспертов Европейского Кардиологического общества в 2004г [3]. Подобного рода документы создаются на основании результатов крупных исследований, мета-анализов, объединяющих данные нескольких исследований, а иногда и менее надежных источников. Представленные итоговые таблицы вышеупомянутого документа, показывают, что основу АТТ при всех известных показаниях к подобному лечению по-прежнему составляет АСК (таблицы 1 и 2), а изменения, добавленные в таблицы автором статьи, на основании результатов исследований, опубликованных после 2004г, касаются лишь препаратов, которые следует сочетать с Аспирином.

Плюсы и минусы Аспирина

По своим основным характеристикам Аспирин соответствует основным требованиям, предъявляемым к антитромбоцитарному препарату, используемому для предотвращения осложнений атеросклероза. Он прост в применении, в т.ч. длительном, доступен по цене, имеет доказательства бесспорного преобладания ожидаемой пользы над возможным риском и требует минимального, в т.ч. лабораторного, контроля, однако, как и любой эффективный препарат, Аспирин не лишен недостатков. Принято считать, что Аспирин угнетает лишь один из мно-

Таблица 1

Рекомендации по использованию антитромбоцитарных средств при различных клинических проявлениях коронарной болезни сердца [3]

Клиническое проявление	Рекомендовано	Примечания	
Стабильная стенокардия	Аспирин	-	1A
	клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1C
ОКС без подъема ST	с ЧКВ	Аспирин	1A
	А + клопидогрел	лучше чем один Аспирин	1A
	в/в бл. GP IIb/IIIa	перипроцедурное использование	1A
ОКС без подъема ST	Без ЧКВ	Аспирин	1A
	А + клопидогрел	лучше чем один Аспирин	1B
	в/в бл. GP IIb/IIIa	тирофибан или эптифибатид	2A
ОКС с подъемом ST	С ЧКВ	Аспирин	1A
	А + празугрел +	-	1B
	в/в бл. GP IIb/IIIa	абциксимаб	1A
ОКС с подъемом ST	Без ЧКВ	Аспирин	1A
	А + клопидогрел	лучше чем один Аспирин	1A
После ИМ	Аспирин	-	1A
	клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1A
После КШ	Аспирин	-	1A
Плановое ЧКВ	Аспирин	-	1A
	А + клопидогрел	в случае стентирования	1A
	А + тиклопидин?	в случае стентирования	1A
	в/в бл. GP IIb/IIIa	2 класс у стабильных больных	2A

Примечание: В правой колонке – класс (цифра) и уровень (буква) доказательств; А – аспирин, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, бл. GP IIb/IIIa – блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.

жества (> 90) механизмов активации тромбоцита, а именно тромбоксан-зависимый. Наличие других “свободных” путей активации, по мнению сторонников “усиления” действия Аспирина или его замены на другие антитромбоцитарные препараты, служит одним из объяснений развития ишемических событий на фоне использования Аспирина.

Другим “слабым” местом Аспирина считают так называемую “резистентность” к Аспирину у 15-30% пациентов. Долгое время поводом для дискуссий были косвенные указания на способность Аспирина ослаблять положительное влияние на течение сердечной недостаточности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторов АПФ). Среди других, важных с практической точки зрения, контраргументов Аспирина – свойственные ему желудочно-кишечные побочные действия, прежде всего – увеличение риска кровотечений.

Насколько серьезны “недостатки” Аспирина?

С позиций врача, применяющего Аспирин на практике, принципиально важно следующее. Даже если считать, что Аспирин угнетает всего один путь активации тромбоцита, и это угнетение – единственный механизм действия при атеросклерозе и его осложнениях, существуют доказанные клинические последствия этого угнетения в виде снижения риска смерти, ИМ и ишемического инсульта. Все это заставляет считать циклооксигеназный путь активации тромбоцита одним из важнейших, и подавлять его наиболее изученным средством –

Аспирином. Тем не менее, лабораторные эффекты Аспирина, в основном его влияние на агрегацию тромбоцитов (АТр), включают снижение не только АТр, вызванной арахидоновой кислотой, но и уменьшение степени АТр при использовании таких индукторов как коллаген, аденозиндифосфат, малые концентрации тромбина и адреналин. Наиболее простым объяснением участия Аспирина в подавлении АТр, вызванной основными индукторами, является вовлечение циклооксигеназного механизма в различные пути активации тромбоцита (рисунок 1). Не следует забывать о том, что существует достаточно фактов для того, что бы связывать положительный клинический эффект Аспирина не только с его влиянием на активацию тромбоцита, но и с его противовоспалительными свойствами, способ-



Рис. 1 Механизмы активации тромбоцитов и место действия основных антитромбоцитарных средств.

Таблица 2

Рекомендации по использованию антитромбоцитарных средств при различных состояниях, отличных от коронарной болезни сердца [3]

Клиническое проявление	Рекомендовано	Примечания	
Острые НМК или ПНМК	Аспирин		1A
НМК или ПНМК в прошлом	Аспирин клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1A 1A
Периферический атеросклероз	Аспирин клопидогрел	как альтернатива Аспирину	1C 1A
Первичная профилактика:			
Сахарный диабет	Аспирин		2B
Артериальная гипертензия	Аспирин		2A
Мерцательная аритмия	Аспирин	При промежуточном риске, а при высоком риск только у тех, кто не подходит для лечения варфарином	1A
Болезни клапанов	Аспирин	При ревматическом поражении клапанов у тех, кто не подходит для варфарина	1B
Оперированные клапаны	Аспирин	В сочетании с варфарином при механических клапанах	2B

Примечание: В правой колонке – класс (цифра) и уровень (буква) доказательств.

ностью уменьшать реперфузионное повреждение и влиять на показатели свертываемости крови.

В вышеупомянутом втором мета-анализе [2] было выполнено сравнение частоты неблагоприятных исходов (сумма смертей, ИМ и инсультов) при использовании наиболее изученных анти-тромбоцитарных препаратов: клопидогрела, тиклопидина, дипиридамола, трифлузала, ридогрела, индобуфена и сульфинпиразона, Аспирина. Оказалось, что единственным средством, способным хотя бы формально рассматриваться в качестве более эффективной альтернативы Аспирину с позиций доказательной медицины можно считать только клопидогрел.

Не следует забывать, что эффективное усиление АТТ (в дополнение к Аспирину) практически невозможно без увеличения риска геморрагических осложнений. В подобных попытках усилить действие Аспирина с помощью новых антитромбоцитарных препаратов основной задачей исследователей становится поиск доз и способов применения этих средств, обеспечивающих приемлемое соотношение эффективность/безопасность. В качестве примеров сравнительно удачного с этой позиции сочетания Аспирин с другим дезагрегантом можно привести использование клопидогрела при острых коронарных синдромах (ОКС) и мерцательной аритмии, парентеральное применение блокаторов тромбоцитарных гликопротеинов IIb/IIIa для профилактики осложнений внутрикоронарных вмешательств и использование высокой дозы дипиридамола в пролонгированной форме при ишемическом инсульте. В примерах с клопидогрелом и блокаторами гликопротеиновых рецепторов увеличение риска геморрагических осложнений, включая серьезные кровотечения, при присоеди-

нении к Аспирину клопидогрела или БГП IIb/IIIa было статистически значимым. Оно признано “приемлемой платой” за убедительное снижение риска ишемических осложнений.

Понятие “резистентность к Аспирину” и до настоящего времени продолжает обсуждаться. Этот термин используется для описания нескольких феноменов, среди которых неспособность Аспирина предотвращать тромботические осложнения, увеличивать время кровотечения, оказывать ощутимый эффект на лабораторные показатели функции тромбоцитов. Среди потенциальных причин резистентности к Аспирину С. Patrono предлагает (в порядке значимости): неспособность больных следовать предписанному лечению (noncompliance); конкурентное взаимодействие Аспирина с нестероидными противовоспалительными средствами; наличие внутритроцитарных источников образования тромбосана А₂ (моноциты и макрофаги). Две из трех возможных перечисленных причин, потенциально предотвратимы. Простейшие мероприятия в виде контроля за приемом препарата и выяснения подробностей сопутствующей терапии способны существенно уменьшить частоту “резистентности к Аспирину”.

Касаясь возможного взаимодействия Аспирина и ингибиторов АПФ, следует отметить, что если такое взаимодействие и существует, оно не столь значительно, что бы отказываться от использования Аспирина. С практической точки зрения важно, что влияние Аспирина на синтез простациклина в эндотелии, а, значит и на возможное опосредованное простациклином действие ингибиторов АПФ, является дозозависимым. Следовательно, в случае сочетанного назначения ингибиторов АПФ и Аспирина, последний следует использовать в минимальных эффективных дозах.

Тезис противников Аспирина о неприемлемом профиле безопасности и переносимости этого препарата также нуждается в разъяснении. Основными побочными эффектами Аспирина не без оснований считаются желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). Потенциально опасны желудочные и кишечные кровотечения. Наглядный подход к оценке значения ЖКК, вызванных Аспирином у больных с различным риском ишемических событий, предложен С. Patrono, известным экспертом в области антитромбоцитарных препаратов, и, прежде всего, Аспирина. Во главу концепции положены сведения о том, что во взрослой популяции людей, считающихся здоровыми, возникает 1 случай ЖКК на 1 тыс. чел./год. Использование Аспирина риск этого кровотечения удваивает, причем увеличивает его в одинаковой степени у здоровых лиц и больных атеросклерозом. Дальнейшее решение о целесообразности использования Аспирина с профилактической целью определяется риском ишемических осложнений. Там, где риск этих осложнений сравнительно низок — здоровые люди с факторами риска, больные артериальной гипертензией, положительный эффект Аспирина (снижение риска ишемических событий) оказывается сопоставимым с риском кровотечения. В случае более высокого риска — стабильная и нестабильная стенокардия, перенесенный в прошлом ИМ, 1-2 новых случая кровотечения у 1 тыс. больных, принимающих Аспирин, оказываются вполне приемлемой платой за предотвращение десятков новых сосудистых событий. К настоящему времени имеется достаточно информации для сомнений в приписываемой Аспирину “желудочной токсичности”. Дело в том, что значительная часть данных о побочных действиях Аспирина накоплена в тот период, когда для предотвращения осложнений атеросклероза использовались относительно высокие дозы препарата. Собранные к началу 90-х годов прошлого века данные о распространенности его дозозависимых побочных действий, позволяют утверждать, что в случае применения относительно низких доз Аспирина ≤ 325 мг/сут., увеличение риска кровотечений и побочных действий, требующих отмены препарата, оказывается приемлемым для большинства клинических состояний. Косвенное указание на возможность снижения риска кровотечений при назначении Аспирина в рамках рекомендуемых “кардиологических” доз представлено в результатах исследования CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) [4]. У больных с ОКС без подъемов сегмента ST использование Аспирина в дозе 75-100 мг/сут. при сравнении с больными, принимавшими препарат в дозе 200-325 мг/сут., частота кровотечений оказалась вдвое меньшей. Эти данные, в сочетании с информацией о сходной эффективности доз Аспирина 75-150 мг/сут. и 160-325 мг/сут., полученной во втором мета-анализе



Рис. 2. Частота эрозий на слизистой желудка при сравнении краткосрочного применения разных форм и доз Аспирина [9].

АТТ, позволяют считать, что оптимальная доза Аспирина, способная обеспечить приемлемое соотношение пользы и риска, находится в пределах 75-150 мг/сут. и может считаться вполне безопасной.

Почему понадобились “улучшенные” формы Аспирина?

Так называемая “желудочная токсичность” Аспирина и необходимость длительного применения препарата в качестве антиагреганта стали основанием для фармакологических манипуляций с ним. Следствием этих манипуляций стало появление растворимых форм, форм с контролируемым высвобождением [5], покрытых кишечных (ПК), локальных (накожных) [6] и, так называемых, буферных форм. К применению с профилактической целью предложены комбинированные препараты, сочетающие в себе АСК и антациды (например, гидроокись магния). Ряд изменений (контролируемое высвобождение и накожные формы) призваны уменьшить гастротоксическое действие АСК за счет относительно избирательной блокады синтеза тромбоксана A_2 тромбоцитами и минимального влияния на образование сосудистых и желудочных простаноидов. Считается, что препараты АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, могут быть менее гастротоксичны из-за ослабления прямого раздражающего действия кислоты на слизистую оболочку желудка. Сходный механизм уменьшения негативного действия Аспирина на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) предложен для обоснования использования комбинации препарата с гидроокисью магния.

К настоящему времени наиболее убедительные доказательства более щадящего действия на слизистую желудка получены для ПК форм Аспирина. В небольшом эндоскопическом исследовании у бессимптомных больных, длительно принимавших АСК, эрозии на слизистой желудка были отмечены у 90% больных, получавших обычную АСК, и у 60%, принимавших препарат в виде ПК формы [7]. При

эндоскопической оценке краткосрочных эффектов обычных и ПК форм Аспирина преимущество последней продемонстрировано в 5 исследованиях [8]. Результаты некоторых подобных исследований выглядят более чем убедительными (рисунок 2) [9].

Очевидно, что подходы, предлагаемые с целью “гастропротекции”, не могут свести на нет негативное влияние Аспирина на слизистую желудка. Возможно поэтому, в большинстве исследований по сравнению ПК и обычной форм Аспирина не удалось обнаружить разницы по частоте ЖКК. Тем не менее, в исследовании, сравнивая ПК таблетки Аспирина (325 мг) с обычными (325 мг), зарегистрирована достоверно меньшая кровопотеря через ЖКТ [10]. “Гастропротективные” свойства ПК форм Аспирина способны в той или иной степени ослабить его ulcerогенное влияние. Объяснение этому в том, что при назначении каждой из этих форм, неизбежно возникает системное ингибирование циклооксигеназы и следующее за этим “ulcerогенное” изменение баланса простаноидов слизистой желудка. Возможно поэтому в большинстве исследований с наиболее изученной ПК формой Аспирина “желудочная токсичность” оказывалась хуже, чем у плацебо [9], а частота ЖКК была сопоставима с таковой при приеме обычных форм препарата [11]. Сомнения в целесообразности ПК форм Аспирина может усилить информация о худшей, чем у обычного Аспирина, биодоступности [12]. Однако это феномен если и существует, то способен повлиять лишь на время наступления эффекта от приема первой дозы препарата. Эту проблему легко решить разжевыванием ПК таблетки Аспирина или использованием для первого приема обычных форм препарата.

Принципиально важно, что даже при допущении о сопоставимой с обычным Аспирином безопасности, “улучшенные”, прежде всего ПК формы препарата, могут иметь преимущество за счет лучшей переносимости, которая в итоге, может повлиять на эффективность, приводя к меньшей частоте прекращения приема препарата. Косвенным доказательством этого предположения служат результаты крупного, проспективного, эпидемиологического исследования с участием 577 немецких врачей [13]. Особенностью исследования была регистрация не только “крупных” (кровотечения), но “малых” (изжога, составляющие синдрома диспепсии) желудочно-кишечных эффектов Аспирина (Аспирин® Кардио, Байер Шеринг Фарма, Германия), которые определяют переносимость препарата и степень следования предписанному лечению. В исследование были включены 1156 кардиологических больных, изначально получавших ПК форму Аспирина® Кардио и 1570 больных, у которых Аспирин в обычной форме был заменен на ПК Аспирин® Кардио. В ходе наблюдения выявлено существенное снижение частоты симп-

томов диспепсии после замены обычного Аспирина на ПК форму. В начале исследования среди больных, принимавших обычный Аспирин, на изжогу жаловались 37,6% больных, а в дальнейшем, на фоне приема ПК формы Аспирина® Кардио, число таких больных уменьшилось до 19,1% через 3 мес. и до 10,5% через 2 года лечения.

У какой из “улучшенных” форм Аспирина есть своя “доказательная база”?

Рассуждая об особенностях биодоступности, различных лабораторных (деагрегантных) эффектах, желудочно-кишечной переносимости и даже безопасности различных форм Аспирина, следует помнить, что окончательным критерием целесообразности применения какой-либо из этих форм могут быть только данные о способности убедительно влиять на риск тех событий, предотвращению которых должно способствовать назначение препарата. Речь идет, прежде всего, о снижении риска развития ИМ и ишемического инсульта, а окончательной мерой пользы препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение смертности. При использовании ПК форм были получены наиболее впечатляющие результаты за всю историю изучения профилактического действия АСК на сердечно-сосудистую систему.

Подобный эффект был убедительно продемонстрирован у больных с подозрением на ИМ в исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) [14]. Используя Аспирин в дозе 162 мг/сут. в виде ПК формы¹, в течение всего 5 нед. у 4300 больных удалось предотвратить > 100 смертельных исходов. Для предотвращения одного смертельного исхода оказалось необходимым подвергнуть лечению Аспирином всего 40 больных. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и ишемического инсульта (рисунок 3). По способности снижать риск смерти при ИМ применение этого средства оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой, а их сочетанное использование дополнительно влияло на смертность. Более того, 5-недельное применение Аспирина не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений (рисунок 3) и геморрагического инсульта, даже тогда, когда Аспирин применяли одновременно со стрептокиназой. Разница в смертности в пользу Аспирина в виде ПК формы (в сравнении с плацебо), сохранялась и при 10-летнем наблюдении за больными, участвовавшими в ISIS-2 (рисунок 4) [15]. Примечательно, что больные из этого исследования составили абсолютное

¹ Исключение составил первый прием, когда таблетку Аспирина, для более быстрого наступления эффекта, следовало разжевать

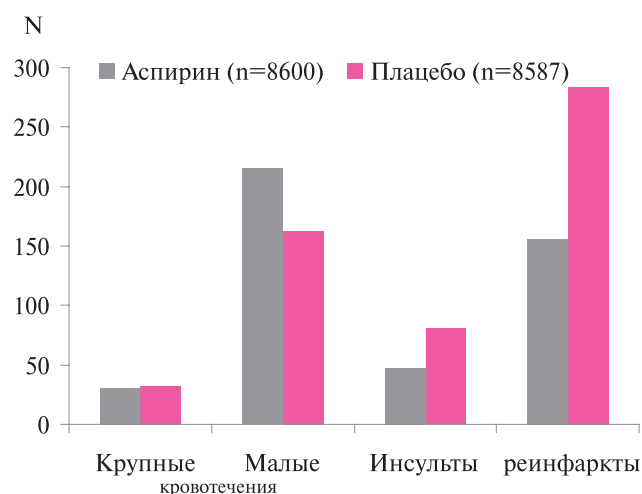


Рис. 3 Кровотечения и несмертельные ишемические события в исследовании ISIS-2. Наблюдение 5 нед. [14]

большинство случаев, на основании изучения которых в мета-анализах Antiplatelet Trialists' Collaboration [1] и Antithrombotic Trialists' Collaboration [2] были получены доказательства пользы АТТ при ОИМ.

В достаточно многочисленных и во многом успешных попытках доказать необходимость применения Аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий только один раз было зарегистрировано положительное влияние препарата на смертность [16]. В этом исследовании использовалась ПК форма Аспирина® Кардио. 4495 человек с хотя бы одним из традиционных факторов риска ишемической болезни сердца — возраст > 65 лет, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение, преждевременное развитие ИМ у ближайших родственников, в открытую были рандомизированы к приему 100 мг Аспирина® Кардио или в группу сравнения. За 3,5 года вмешательства среди 2226, принимавших АСК от сердечно-сосудистых причин умерли 17 человек, а среди 2269 в группе контроля от этих причин умер 31 пациент — снижение риска на 44% ($p < 0,05$). Статистически незначимое преимущество в группе АСК было отмечено и по частоте инсультов и проходящих НМК, ИМ, новых случаев развития стенокардии и периферического атеросклероза. Достигалось это преимущество ценой большей вероятности развития кровотечений, в основном ЖКК: 17 в группе вмешательства и 5 в группе контроля.

Известно, что в многочисленной доказательной базе для АСК, как антитромбоцитарного препарата, влияющего на риск ишемических событий, большую часть информации получили из результатов исследований, выполненных с обычной АСК.

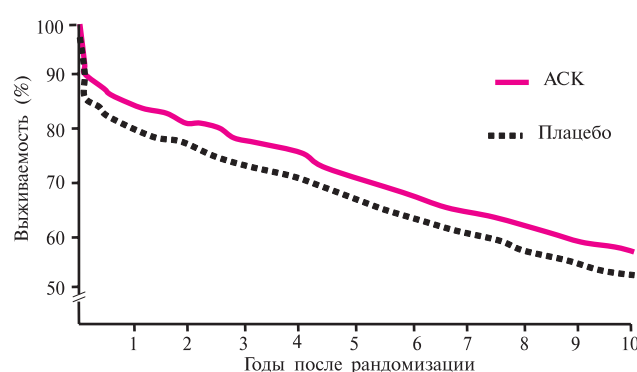


Рис. 4 Выживаемость больных при сравнении АСК и плацебо у больных ИМ в исследовании ISIS-2 (наблюдение до 10 лет, препарат применялся первые 5 нед). [15]

Убедительные аргументы в пользу применения, в т.ч. и данные о снижении смертности, имеют место у ПК форм этого препарата [14,16]. У других “улучшенных” форм Аспирина, включая буферные, растворимые и комбинированные с антацидом, доказательства эффективности подобного уровня отсутствуют. Их предлагают для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и ожидаемой меньшей “желудочной токсичности”. Косвенным подтверждением нецелесообразности использования комбинации “Аспирин + антацид”, является тот факт, что ни один подобный препарат не одобрен для применения крайне щепетильной американской FDA (Food and Drug Administration).

Заключение

По своим характеристикам Аспирин соответствует основным требованиям, предъявляемым к анти-тромбоцитарным препаратам, используемому для лечения и предотвращения острых проявлений атеротромбоза, отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов. Доказательства эффективности и безопасности Аспирина как анти-тромбоцитарного препарата получены в результатах крупных, рандомизированных, контролируемых исследований, выполненных в основном с обычной лекарственной формой этого препарата. Неоднократные подобные доказательства, в т.ч. указания на статистически значимое снижение смертности, есть и у ПК форм Аспирина. Другие “улучшенные” формы Аспирина в крупных клинических исследованиях не изучались, подтверждений эффективности должного уровня не имеют и предлагаются для использования лишь на основании схожести лабораторных эффектов и предполагаемой меньшей “желудочной токсичности”.

Литература

1. Antiplatelet Trialist' Collaboration. 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. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
2. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004; 25: 166-81.
4. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
5. Clarke RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1137-41.
6. Keimowitz RM, Pulvermacher G, Mayo G, Fitzgerald DJ. Aspirin and platelets: transdermal modification of platelet function: a dermal aspirin preparation selectively inhibits platelet function; a dermal aspirin preparation selectively inhibits platelet cyclooxygenase and preserve prostacyclin biosynthesis. *Circulation* 1993; 88: 556-61.
7. Jaszewsky R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10-3.
8. Walker J, Robinson J, Stewart J, et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(4): 519-22.
9. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(2): 187-93.
10. Savon J, Allen ML, DiMarino AJ Jr, et al. Gastrointestinal blood loss with low-dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 581.
11. Kelly JP, Kaufman DW, Jugelon JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413.
12. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage; prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77-83.
13. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003; 92: 501-21.
14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
15. Baigent C, Collins R, Appleby P, et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337-43.
16. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.

Поступила 28/01-2009