

## Антитромбоцитарная терапия и риск желудочно-кишечных кровотечений

Д.В. Дупляков

Медсанчасть ОАО «АВТОВАЗ», Тольятти, Россия

## Antiplatelet treatment and gastro-intestinal hemorrhage risk

D.V. Duplyakov

VAZ Medical Center, Togliatti, Russia

---

Назначение аспирина для предупреждения сердечно-сосудистых катастроф требует сопоставления риска атеротромбоза с риском геморрагических осложнений. Вероятно, не существует такой минимальной дозы аспирина, которая, с одной стороны, обладала бы антитромбоцитарной активностью, а с другой, была бы безопасна в плане желудочно-кишечных кровотечений.

Результаты крупных, рандомизированных исследований позволяют констатировать хорошую переносимость и меньшее число побочных эффектов клопидогреля. Пациентам группы высокого риска атеротромбоза с непереносимостью аспирина следует назначать клопидогрель как более безопасный препарат. В комбинации с клопидогрелем аспирин рекомендуется использовать в минимальной дозе. Защита желудочно-кишечного тракта ингибиторами протонной помпы и/или эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов, получающих аспирин, активно обсуждаются в литературе, но пока не получили серьезной доказательной базы, что чрезвычайно важно, когда речь идет о пожизненной защите пациента от повторных неблагоприятных атеротромботических событий.

**Ключевые слова:** антитромбоцитарная терапия, аспирин, клопидогрель, желудочно-кишечные кровотечения

Ratio of atherothrombotic risk and risk of hemorrhage complications should be estimated before aspirin prescription as a component of cardiovascular event prevention. It is unlikely that there exists a daily aspirin dose, possessing antiplatelet efficacy, but without gastro-intestinal (GI) hemorrhage risk.

Data of large-scale randomized trials have demonstrated the benefits of clopidogrel, with fewer adverse effects and better tolerability. According to CAPRIE trial results, clopidogrel should be prescribed to high-risk patients unable to take aspirin. It is recommended to use only minimal effective aspirin doses in combination with clopidogrel.

The strategy of GI protection with proton pump inhibitors and/or *H. pylori* eradication for aspirin-taking patients at high risk of GI bleeding is widely discussed in literature. Up to now, there is little evidence supporting this strategy that is most important for life-long protection against atherothrombotic events.

**Keywords:** Antiplatelet treatment, aspirin, clopidogrel, gastro-intestinal hemorrhage

---

При назначении длительной антитромбоцитарной терапии (АТТ) врачу необходимо соотносить возможную пользу подобного лечения, заключающуюся в снижении числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с вероятностью возникновения новых проблем, вызванных самой АТТ, и в первую

очередь с развитием желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Чтобы АТТ была одновременно, эффективной и безопасной, выбирая препарат, следует ответить на следующие вопросы: (1) С какой целью он назначается (первичная или вторичная профилактика)? (2) Имеются ли противопоказания

к его назначению? (3) Какая дозировка является оптимальной? (4) Как минимизировать риск геморрагических осложнений?

**Аспирин**

Без преувеличения можно утверждать, что аспирин – один из наиболее часто назначаемых препаратов, его регулярно принимают 6-9% популяции [1]. Он имеет показания класса IA для лечения различных форм коронарной болезни [2-5]. Механизм действия аспирина хорошо известен – это необратимая блокада циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, без которого не возможен первый этап синтеза тромбоксана А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>) из арахидоновой кислоты. Аспирин инактивирует изофермент ЦОГ-1 преимущественно в зрелых мегакариоцитах; т.к. ежедневное обновление пула тромбоцитов составляет ~10%, то однократный прием аспирина способен практически полностью прекращать синтез ТХА<sub>2</sub>. В отношении ЦОГ-2-зависимых процессов (боль, воспаление) аспирин проявляет активность в гораздо более высоких (в 100-200 раз) дозах из-за меньшей чувствительности этого изофермента к аспирину, а также способности его ресинтеза [6-7].

По рекомендации Американской Коллегии Врачей-Специалистов по Заболеваниям Грудной Клетки (АССР), назначая аспирин с целью предупреждения сосудистой катастрофы, необходимо сопоставить абсолютный атеротромботический риск пациента с его персональным риском геморрагических осложнений (таблица 1) [8]. И если пациент имеет низкий (<1% в год) риск ССО, то риск геморрагических проблем значительно превышает пользу профилактического назначения аспирина. С другой стороны, если риск ССО >3% в год, профилактическое назначение аспирина практически всегда перевешивает риск возможных геморрагических осложнений. Графическая иллюстрация вышесказанного представлена на рисунке 1. Чем выше риск ССО, тем нагляднее профилактическая польза аспирина.

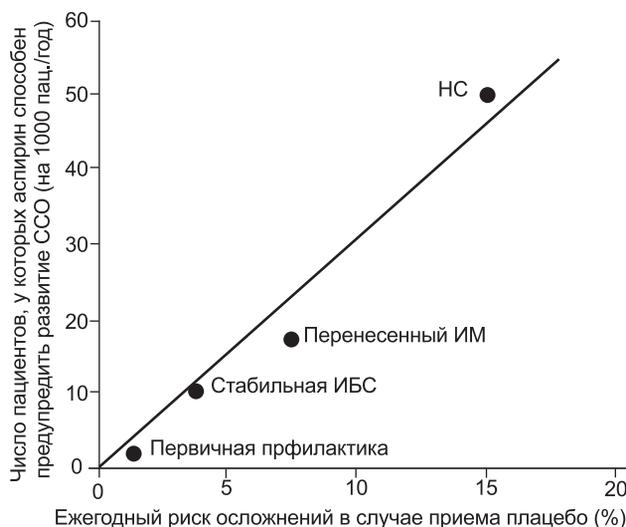
По этой причине целесообразность первичной профилактики аспирином пока доказана не для всех категорий лиц [9, 10]. При мета-анализе 4 рандомизированных исследований: US physicians, UK doctors study, HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), ТРТ(Thrombosis Prevention Trial), отмечено, что назначение аспирина, при отсутствии противопоказаний к нему, безопасно и имеет смысл при наличии риска ССО >1,5%/год [11]. Если этот риск составляет 1%/год, то назначение аспирина безопасно, но низкоэффективно. Оно становится небезопасным, если риск ССО пациента ≤ 0,5%/год [11]. В работе подчеркивается, что результаты мета-анализа нельзя распространять на всю популяцию из-за низкого числа женщин в анализируемых исследованиях, а также включения в них только пациентов с контролируемой артериальной гипертензией (АГ).

**Таблица 1**

Соотношение польза/риск  
антитромбоцитарной профилактики  
аспирином [8]

Состояние	Польза*	Риск**
Мужчины, имеющие факторы риска	1-2	1-2
АГ	1-2	1-2
ИБС, Стабильная стенокардия	10	1-2
ИМ в анамнезе	20	1-2
НС	50	1-2

*Примечание:* \* – число пациентов, у которых удается предупредить ССО (на 1000 пац./лет); \*\* – число пациентов, у которых развиваются ЖКК (на 1000 пац./лет); НС – нестабильная стенокардия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.



*Рис. 1* Абсолютный риск ССО у пациента определяет пользу антитромбоцитарной профилактики аспирином [8].

Ответ на вопрос о пользе первичной профилактики, используя аспирин, у женщин был получен в исследовании, завершившемся в 2005г с участием 39876 женщин >45 лет с длительностью наблюдения до 10 лет [12]. Аспирин (100 мг через день) на 17% снижал риск развития инсульта при 24% уменьшении для ишемического инсульта (ИИ) и недостоверном увеличении числа геморрагических инсультов (ГИ). Однако не было отмечено достоверного снижения риска фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и смерти от СС причин. Вместе с тем, благоприятный эффект аспирина напрямую зависел от возраста, и у женщин >65 лет он уже достоверно снижал риск развития как ИИ, так и ИМ.

В отличие от первичной, польза вторичной профилактики аспирином у пациентов с высокой вероятностью ССО более ощутима. Это подчеркивается в мета-анализах, выполненных Группой АТС (Antiplatelet Trialists' Collaboration) [13,14]. В первом

отмечено, что аспирин на 34% снижает риск нефатального ИМ, на 31% – нефатального инсульта, на 27% – неблагоприятные СС события и на 18% – СС смертность. Снижение частоты неблагоприятных сосудистых событий наблюдалось во всех подгруппах, независимо от пола, возраста, наличия повышенного АД или сахарного диабета (СД).

Вопрос выбора рациональной дозировки аспирина в настоящее время решен следующим образом. В последнем мета-анализе АТС, выполненном в 2002г, подчеркивается, что эффективность низких доз (75-150 мг/сут.) по крайней мере не уступает высоким. В исследованиях аспирин vs плацебо снижение относительного риска (ОР) ССО составило 19% при дозе аспирина 500-1500 мг/сут., 26% для 160-325 мг/сут. и 32% для 75-150 мг/сут. В отношении дозировки < 75 мг/сут. серьезной доказательной базы пока не существует [9]. Отдельно отмечается, что в острых ситуациях, скорее всего, требуется более высокая нагрузочная доза не < 150 мг.

Негативной стороной АТТ аспирином является его токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В мета-анализе АТС собрана информация о 787 серьезных экстракраниальных кровотечениях (фатальных или потребовавших гемотрансфузии), из которых 159 (20%) завершились летальным исходом, зарегистрированных в 60 рандомизированных исследованиях по АТТ [14]. По другим данным 900 из 10 тыс. случаев язвенных кровотечений, развившихся у пациентов > 60 лет в Англии и Уэльсе так или иначе связывают с приемом аспирина [5]. В рандомизированных исследованиях показано, что в отличие от антитромбоцитарного эффекта, гастроинтоксичность аспирина пропорциональна его дозе и возрастает при ее увеличении от 30 до 1300 мг/сут. [15,16]. Использование низких доз аспирина (75 мг/сут.) снижает риск ЖКК на 40% по сравнению с дозой в 300 мг/сут., и на 30%, по сравнению с 150 мг/сут., однако даже в дозе ≤ 75 мг/сут. аспирин двукратно увеличивает риск ЖКК по сравнению с плацебо [16,17].

Подобная дозозависимость отражает, по меньшей мере, эффект аспирина на два отличных друг от друга ЦОГ-1-зависимых процесса. Аспирин блокирует ЦОГ-1 не только в тромбоцитах, но и в слизистой ЖКТ, что, в свою очередь, способствует язвообразованию и развитию кровотечений. Причем, как указывалось выше, в первом случае процесс носит дозозависимый характер, тогда как во втором на лицо четкая дозозависимость – даже субтерапевтическая доза аспирина в 10 мг/сут. уже способна устойчиво блокировать желудочную ЦОГ-1 и в финале приводить к образованию язв [18,19]. Вполне вероятно, что не существует такой минимальной дозировки аспирина, которая, с одной стороны, обладала бы антитромбоцитарной активностью, а с другой, была бы безопасна в плане развития ЖКК.

Кроме непосредственно самой дозы препарата определенную роль в увеличении числа язвенных кровотечений на фоне его приема, могут сыграть одновременное применение других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), что особенно распространено у пациентов старших возрастных групп, и/или частая распространенность *Helicobacter pylori* в популяции.

Предпринятые рядом производителей попытки снизить риск ЖКК с помощью кишечнорастворимого покрытия или комбинации аспирина с антацидами не увенчались успехом. АССР предупреждает врачей о низкой вероятности снижения числа ЖКК с помощью подобных средств [8]. Возникает вопрос: «Что делать?», если есть необходимость назначения АТТ, а на лицо высокий риск осложнений со стороны ЖКТ. Современные рекомендации предлагают клопидогрель (Плавикс®, Санofi-Синтелабо, Франция) в качестве достойной альтернативы традиционному аспирину [2-4].

### Клопидогрель

Клопидогрель – пролекарство группы тиенопиридинов, которое превращается в печени в активный метаболит, блокирующий агрегацию тромбоцитов в результате образования дисульфидной связи с аденозинфосфатным (АДФ)-рецептором тромбоцита [20].

Снижение риска ЖКК на фоне терапии клопидогрелем вероятно связано с меньшим его неблагоприятным воздействием на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. В небольшом (n=36), двойном слепом, рандомизированном исследовании с эндоскопическим контролем восьмидневный прием клопидогреля 75 мг/сут. в отличие от аспирина 325 мг/сут. у здоровых добровольцев не приводил к макроскопическим изменениям слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [21].

Основанием для включения клопидогреля в рекомендации Американского Колледжа Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца (АСС/АНА) по ведению больных стабильной ИБС, в случае непереносимости аспирина (показание класса IIА), послужили результаты исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)[22], в котором клопидогрель (75 мг/сут.) на 8,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,3-16,5, P=0,04] оказался эффективнее аспирина (325 мг/сут.) в снижении комбинированного риска ИМ, ИИ и СС смерти у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза (ИМ, ИИ и заболевания периферических артерий). Преимущества клопидогреля перед аспирином особенно были выражены в группах повышенного риска, в частности у пациентов с реваскуляризацией в анамнезе, а также у больных СД [23,24].



Рис. 2 ЖКК в исследовании CAPRIE.

Вместе с тем, тиенопиридины, кроме анти-тромбоцитарного эффекта, способны увеличивать время кровотечения и замедляют ретракцию кровяного сгустка и, поэтому, также как и аспирин, могут повышать риск геморрагических осложнений [25,26]. Общее количество кровотечений между группами клопидогреля и аспирина не отличалось – 9,27% и 9,28% соответственно (p = 0,98) [20]. Следует подчеркнуть, что в исследование CAPRIE не были включены пациенты, имевшие в анамнезе ЖКК. Однако частота ЖКК (рисунок 2) у больных, лечившихся клопидогрелем, была статистически значимо ниже – 1,99%, чем у принимавших аспирин – 2,66% (p<0,002). Частота тяжелых кровотечений и госпитализаций по поводу ЖКК в группе клопидогреля также была достоверно ниже, чем в группе аспирина – 0,49 vs 0,71%; (p < 0,05) и 0,7% vs 1,1%, (p=0,012), соответственно). В целом для кло-

пидогреля было зарегистрировано гораздо меньше случаев незначительных ЖК нарушений, включая запор, рвоту, вздутие живота и гастрит, чем для аспирина – 27,1 vs 29,8%; (p < 0,001) [27]. Впрочем, необходимо отметить, что доза аспирина в исследовании CAPRIE более чем в 2 раза превышала рекомендуемые в настоящее время.

### Комбинированная терапия

Стратегия двойной АТТ одновременно аспирином и клопидогрелем первоначально нашла подтверждение в эксперименте, а в последующем в рандомизированных исследованиях. В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) достигнуто относительное снижение риска на 20% (95% ДИ 0,72-0,96 p<0,001) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС БП ST), если они были рандомизированы к приему аспирина (75-325 мг/сут.) с клопидогрелем (300 мг нагрузочная доза и 75 мг далее), а не просто аспирина [28]. Эффект клопидогреля проявлялся буквально через несколько часов после приема препарата и оставался практически постоянным в течение всего периода наблюдения (в среднем 9 месяцев).

Как и следовало ожидать, двойная АТТ сопровождалась увеличением частоты геморрагических осложнений по сравнению с таковой на фоне монотерапии аспирином, преимущественно за счет ЖКК и кровотечений в месте пункции артерий (таблица 2) [29]. Однако комбинированная терапия не привела к статистически значимому росту частоты кровотечений, угрожавших жизни. Гастроудоденальные язвы зарегистрированы у 0,4% больных, получавших клопидогрель с аспирином, и 0,3% пациентов, которым проводилась терапия плацебо и аспири-

Таблица 2

CURE: частота геморрагических осложнений (% больных)

	Аспирин + Клопидогрель (n=6259)	Аспирин+ Плацебо (n=6303)	P
Серьезные кровотечения	3,7	2,7	0,001
угрожающие жизни	2,2	1,8	0,13
смертельные	0,2	0,2	нд
снижение гемоглобина на 5 г/дл	0,9	0,9	нд
требующие операции	0,7	0,7	нд
ГИ	0,1	0,1	нд
требующие инотропной поддержки	0,5	0,5	нд
требующие трансфузии 4 единиц	1,2	1,0	нд
другие серьезные кровотечения	1,6	1,0	0,005
значительно ухудшающие состояние	0,4	0,3	нд
гемофтальм со значительным ухудшением зрения	0,05	0,03	нд
необходимость в трансфузии 2-3 единиц крови	1,3	0,9	нд
Небольшие кровотечения	5,1	2,4	<0,001

ном. Частота крупных кровотечений достоверно не различалась в ранний (до 30 дней) и поздний (после 30 дня) периоды наблюдения: 2,0% и 1,7% соответственно.

Важно отметить, что частота выраженных кровотечений напрямую зависела от дозы аспирина. В подгруппе клопидогрель + аспирин частота крупных кровотечений составила: 2,6%, если доза аспирина была <100 мг/сут.; 3,5%, если 100–200 мг/сут.; достигла 4,9% для дозировки >200 мг/сут. В подгруппе плацебо + аспирин частота кровотечений составила 2,0%, 2,3% и 4,0% соответственно. Это в последующем предопределило появление рекомендаций об использовании низких (<100 мг/сут.) доз аспирина в сочетании с клопидогрелем [14].

В исследовании CURE 92% больных получали обычный или низкомолекулярный гепарин, и частота кровотечений у этих больных была сходной с таковой в общей выборке. А в подгруппе больных, перенесших во время исследования аортокоронарное шунтирование (АКШ), вероятность кровотечений напрямую зависела от времени прекращения приема клопидогреля. Если пациент прекращал прием клопидогреля за 5 дней до вмешательства, то частота кровотечений в первую неделю после операции достоверно не различалась – 4,4% и 5,3% соответственно для основной и контрольной групп. Однако у больных, у которых своевременно не останавливали применение клопидогреля, частота кровотечений составила 9,6% в основной группе и 6,3% в контрольной (p=0,06).

В последующем, в многочисленных исследованиях было показано, что продолжение приема клопидогреля в течение 5 дней перед выполнением АКШ увеличивает риск раннего летального исхода, а также увеличивает потребность в гемотрансфузиях и необходимости выполнения повторных вмешательств с гемостатической целью. Особенно рискованно, если клопидогрель принимают в течение 48 часов, предшествующих операции [30,31].

В исследовании PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention – CURE) комбинация клопидогреля с аспирином имела четкие преимущества перед монотерапией аспирином у больных с чрескожной реваскуляризацией, а исследование CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) расширило доказательную базу предварительного назначения клопидогреля у пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование [32,33].

Исследования CURE и PCI-CURE изменили международные рекомендации по лечению больных ОКС БП ST. В современных Рекомендациях ACC/AHA и Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению ОКС БП ST клопидогрель рекомендуется назначать в острую фазу и продолжать терапию в течение, по крайней мере, 9–12 месяцев [2, 4]. Препарат также рекомендуется для неотложной и длительной терапии при непереносимости

аспирина и при выполнении стентирования коронарных артерий (класс IB).

Эффективность клопидогреля (300 мг нагрузочная доза и далее 75 мг) у больных ОКС с подъемом сегмента ST изучалась в двойном слепом, рандомизированном исследовании CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) [34]. В исследование был включен 3491 пациент в период 12 часов от появления симптомов при наличии на электрокардиограмме (ЭКГ) подъемов сегмента ST или новой полной блокады левой ножки пучка Гиса. Стандартная терапия включала аспирин (начально 150–325 мг, далее 75–162 мг/сут.), фибринолитик, и, если необходимо – гепарин. Пациенты принимали клопидогрель 8 дней или до момента выписки из госпиталя, если она происходила раньше. Длительность наблюдения составила 30 дней.

Добавление клопидогреля приводило к абсолютному снижению частоты первичной конечной точки, включавшей случаи окклюзии инфаркт-связанной артерии – кровоток по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0 или 1, смерть от всех причин и повторный ИМ на 6,7%, а также 36% снижению ОП (95% ДИ 24–47%, p<0,001). К 30 дню наблюдения терапия клопидогрелем на 20% уменьшила вероятность СС смерти, повторного ИМ и необходимость в реваскуляризации (p=0,03).

В ходе исследования не наблюдалось достоверного увеличения числа крупных кровотечений за счет добавления к терапии клопидогреля (таблица 3), независимо от типа использованного фибринолитика, гепарина, пола, возраста и веса пациентов.

**Таблица 3**  
CLARITY: частота геморрагических осложнений

	Клопидогрель (n=1733)	Плацебо (n=1719)	P
До проведения коронарографии (%)			
TIMI крупные	23 (1,3)	19 (1,1)	0,64
TIMI мелкие	17 (1,0)	9 (0,5)	0,17
TIMI крупные и мелкие	40 (2,3)	28 (1,6)	0,18
Интракраниальные	8 (0,5)	12 (0,7)	0,38
Кровотечения к 30-му дню (%)			
TIMI крупные	33 (1,9)	30 (1,7)	0,80
TIMI мелкие	27 (1,6)	16 (0,9)	0,12
TIMI крупные и мелкие	59 (3,4)	46 (2,7)	0,24

### Пациенты с высоким риском ЖКК

В настоящее время рекомендуемой заменой аспирина при его непереносимости является клопидогрель. В противовес этому подходу недавно предложена стратегия одновременного назначения

аспирина и ингибиторов протонной помпы/проведение традиционной эрадикации *H. pylori* у больных с высоким риском ЖКК [35,36]. Предтечей этого явилось ретроспективное исследование [37]. 70 пациентам с язвенной болезнью, не связанной с приемом аспирина, или аспирином-ассоциированными осложнениями (диспепсия или язва), которым с целью профилактики атеротромбоза согласно современным рекомендациям назначили клопидогрель – 75 мг/сут. Первичная конечная точка – развитие кровотечений/перфораций. В течение года наблюдения у 9 (12%) пациентов развились ЖКК и у одного перфорация язвы. При дальнейшем анализе оказалось, что ЖКК, ассоциированные с клопидогрелем, встречались только у пациентов, уже имевших в анамнезе ЖКК (22% vs 0%; P = 0,007; OR 1,3; 95% ДИ 1,1-1,5).

Нельзя сказать, что эти данные в чем-то существенно отличаются от полученных в исследованиях, выполненных ранее с аспирином. В очередной раз было показано, что самым важным фактором развития ЖКК на фоне АТТ, являются перенесенные ранее ЖКК [38,39]. Повторное назначение аспирина у 15% таких пациентов в течение 1 года приводит к рецидиву ЖКК [40].

В исследовании из Гонконга [41] 129 пациентов с аспирином-индуцированной язвой были рандомизированы на фоне терапии омепразолом 20 мг/сут. на две группы: в первой аспирин был заменен клопидогрелем 75 мг/сут., во второй продолжена терапия аспирином в низкой дозе. Клопидогрель и аспирин были повторно начаты через  $0,86 \pm 1,79$  и  $0,44 \pm 1,60$  дня, соответственно (P = 0,17). Длительность терапии составила 8 недель, а ее успех определяли по заживлению язвы/эрозии. 69 пациентов лечились клопидогрелем и 60 продолжали принимать аспирин. У 31 пациента в группе клопидогреля (45 %) и 25 в группе аспирина (42 %) развились малые ЖКК. Язвы в обеих группах распределялись аналогичным образом. Успех терапии клопидогрелем и аспирином был оценен в 94 % (62/66) и 95 % (57/60) соответственно. Таким образом, у пациентов с аспирином-индуцированной язвой, ранний переход на клопидогрель после аспирина и продолжение лечения аспирином, оказались в равной степени безопасны на фоне терапии омепразолом.

В текущем году опубликованы новые данные [42]. Изучалась безопасность клопидогреля в сравнении с аспирином + эзомерепразол у 320 пациентов (> 50% с ИБС), ранее принимавших аспирин, с эндоскопически подтвержденным заживлением язв ЖКТ. Исследование проспективное, рандомизированное, двойное-слепое. В случае обнаружения в ходе первичной эндоскопии *H. pylori* пациентам в течение одной недели проводилась эрадикация по трехкомпонентной схеме, включавшей ингибитор протонной помпы. Контрольная эндоскопия выполнялась через 8 недель после прекращения

эрадикационной терапии, в течение этого периода пациенты принимали только ингибитор протонной помпы. Критериями включения служили: эндоскопически подтвержденное заживление язвы, отсутствие *H. pylori* или ее успешная эрадикация. Пациентов рандомизировали на прием клопидогреля (n=161, 75 мг/сут.) и аспирина (n=159, 80 мг/сут.) + эзомерепразол (20 мг 2 раза в сутки). Чтобы сохранить статус двойного слепого исследования клопидогрель и аспирин поместили в одинаковые по форме капсулы голубого цвета. Длительность исследования составила 12 месяцев.

Первичной конечной точкой служили повторные ЖКК, подтвержденные эндоскопически. За период наблюдения зарегистрировано 14 подтвержденных случаев ЖКК, из которых 13 возникли в группе клопидогреля и только у 1 пациента, принимавшего аспирин + эзомерепразол. У десяти из 14 пациентов (71,4%) повторные язвы ЖКТ локализовались в прежних местах. *H. pylori* не была обнаружена ни у одного. Вместе с тем, 2 больных из группы клопидогреля одновременно принимали и НПВС.

Кумулятивная частота повторных ЖКК в течение 12 месяцев составила 8,6% (95% ДИ 4,1-13,1%), для пациентов, получавших клопидогрель, и 0,7% (95% ДИ 0-2,0%) для находившихся на терапии аспирином с эзомерепразолом. Частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ между группами достоверно не различалась (таблица. 4).

Таблица 4

Вероятность повторных ЖКК

Тип кровотечения	Вероятность кровотечений (95% ДИ)		P
	Клопидогрель (%)	Аспирин+ Эзомерепразол (%)	
Повторные ЖКК	8,6 (4,1-13,1)	0,7 (0-2,0)	0,001
Кровотечение из нижних отделов ЖКТ	4,6 (1,3-7,9)	4,6 (1,3-8,0)	0,98

Повторные ишемические события за период наблюдения развились: у 9 больных из группы клопидогреля – 1 ИМ, 2 инсульта, 6 НС; у 11 больных из группы аспирин + эзомерепразол – 1 ИМ, 3 инсульта, 7 НС.

На основании полученных результатов в редакционной статье, опубликованной в *New England Journal of Medicine* и посвященной этому исследованию, делается вывод, что пациентам с высоким риском ЖКК некорректно заменять аспирин клопидогрелем, а лучше добавлять к нему ингибитор протонной помпы [42, 43].

Анализируя полученные в исследовании из Гонконга [42] результаты, в первую очередь необходимо обратить внимание на спорный дизайн этой работы. В ней пациенты с высоким риском ЖКК, рандом-

зированные на прием клопидогреля, не получали эзомепразол, что заранее ставило их в невыгодное положение. Нельзя не согласиться с мнением, высказанным в дискуссии, развернувшейся на страницах *New England Journal of Medicine* и ряда других изданий, что корректнее было бы провести прямое, сравнительное исследование безопасности клопидогреля и аспирина на фоне терапии эзомепразолом в обеих группах [44, 45], тем более, что в таком дизайне уже сравнивались аспирин и клопидогрель на фоне омепразола [41]. С ссылкой на АСС/АНА было указано, что переход с аспирина на клопидогрель для пациентов с непереносимостью аспирина не означает отказ от терапии имеющих гастроинтестинальных проблем [44].

Во-вторых, следует отметить высокие средний возраст > 72 лет и высокий уровень креатинина > 120 ммоль/л у более 1/3 пациентов, т.е. тех факторов, которые значительно повышают риск развития кровотечений на фоне АТТ [46,47].

В-третьих, нельзя не вспомнить использование специальных капсул, в которые помещали аспирин и клопидогрель, вместо коммерческого покрытия препаратов, что могло существенно повлиять на абсорбцию лекарств.

В-четвертых, исследование [42] неспособно ответить на самый важный вопрос, может ли подобная комбинация снижать риск СС осложнений.

Таким образом, последние рекомендации Рабочей группы по применению антитромбоцитарных препаратов ESC пока остаются незыблемыми: «...рутинное использование ингибиторов протонного насоса или цитопротективных средств не

рекомендуется у больных, принимающих аспирин в суточных дозах 75–100 мг, из-за отсутствия рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность такой протективной стратегии» [5].

## Заключение

Назначение аспирина для предупреждения СС катастроф требует сопоставления риска атеротромбоза с риском геморрагических осложнений, и оно становится небезопасным, если риск ССО у пациента  $\leq 0,5\%$ /год. В связи со способностью устойчиво блокировать желудочную ЦОГ-1, вполне вероятно, что не существует такой минимальной дозировки аспирина, которая, с одной стороны, обладала бы антитромбоцитарной активностью, а с другой, была бы безопасна в плане развития ЖКК.

Результаты крупных, рандомизированных исследований позволяют констатировать хорошую переносимость клопидогреля и меньшее число побочных эффектов. Пациентам группы высокого риска атеротромбоза с непереносимостью аспирина следует назначать клопидогрель как более безопасный препарат. В комбинации с клопидогрелем аспирин рекомендуется применять в минимальной дозе. Проблема защиты ЖКТ ингибиторами протонной помпы и/или эрадикация *H. pylori* у пациентов, получающих аспирин, активно обсуждается в литературе, но пока не получила серьезной доказательной базы, что чрезвычайно важно, когда речь идет о пожизненной защите пациента от повторных неблагоприятных атеротромботических событий.

## Литература

- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *B.M.J.* 1995; 310:827–30.
- Braunwald E, Antman E.M, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — 2002: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*, 2002;23,1809–40.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25:166-81.
- Burch JW, Stanford PW, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1979; 61:314–9
- Majerus PW. Arachidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest* 1983; 72:1521–5
- Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126:234S–64.
- Boissel J. Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *JAMA* 1998;280:1949–50.
- Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2751–3.
- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265–71.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-Min, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
- Antiplatelet Trialists' 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.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaboration meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevent-

- ion of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86
15. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:219–26.
  16. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563–71.
  17. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
  18. Cryer B, Feldman M. Effects of very low doses of daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
  19. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330:1287–94.
  20. Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, et al. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest* 2001;107:1591–8.
  21. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:464-9.
  22. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
  23. Bhatt DL, Chen DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103 (13):363-8.
  24. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90 (6):625-8.
  25. Cattaneo M., Gachet C. ADP Receptors and Clinical Bleeding Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2281-5
  26. Kim JS, Lee KS, Kim YI, et al. A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *J Clin Neurosci* 2004;11(6):600-2.
  27. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35.
  28. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
  29. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
  30. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005 ;26(6):576-83.
  31. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, et al. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005;79(4):1210-6.
  32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358:527–33.
  33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
  34. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. for the CLARITY–TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation *N Engl J Med* 2005;352 (12):1179-89.
  35. Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344:967–73.
  36. Limmer S, Ittel TH, Wietholtz H. Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios. *Z Gastroenterol* 2003;41(8):719-28.
  37. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):443-9.
  38. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
  39. Lanan A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
  40. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346: 2033-8.
  41. Ng FH, Wong BC, Wong SY, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(3):359-65.
  42. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
  43. Cryer B. Reducing the Risks of Gastrointestinal Bleeding with Antiplatelet Therapies. *N Engl J Med* 352;3 : 287-9.
  44. Wolk MJ, Jacobs AK. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Bleeding. Letters to the Editor. *N Engl J Med* 2005;352;(16):1716.
  45. Doggrel S.A. Aspirin and esomeprazole are superior to clopidogrel in preventing recurrent ulcer bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(7):1253-6.
  46. Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. The use of antithrombotic drugs in older people. *Minerva Med.* 2002;93(1):13-26.
  47. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165(7):784-9.

Поступила 08/06-2005