

- reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345 (3): 259–68.
12. Tannous M, Cheung R, Vignini A, Mutus B. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemostasis* 1999; 82 (5): 1390–4.
13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
14. Bonnet J, McPherson R, Tedgui A et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther* 2008; 30 (12): 2298–313.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
16. Colbourn HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
18. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199–270.
19. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
20. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A et al. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: a general population study. *Br Med J* 1989; 299: 1127–31.
21. Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139 (10): 824–34.
22. Shepberd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287 (3): 356–9.
24. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486–97.
25. Deedwania P, Barter P, Carmena R et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368 (9539): 919–28.
26. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232–8.
27. Shab SJ, Waters DD, Barter P et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (20): 1938–43.
28. Johnson C, Waters DD, DeMicco DA et al. Comparison of effectiveness of atorvastatin 10 mg versus 80 mg in reducing major cardiovascular events and repeat revascularization in patients with previous percutaneous coronary intervention (post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102 (10): 1312–7.
29. Shepberd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (15): 1448–54.
30. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295 (3): 306–13.
31. Newman C, Tsai J, Szarek M et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 61–7.
32. Waters DD. Clinical insights from the Treating to New Targets trial. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51 (6): 487–502.
33. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110 (6): 674–8.
34. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49 (12): 1272–8.
35. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
36. Chen L, Theroux P, Lesperance J et al. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1493–9.

## Профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний: место ацетилсалициловой кислоты

А.М.Щикота, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, Е.И.Леонова, В.С.Задонченко  
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический институт им. А.И.Евдокимова Минздрава России

**А**теротромбоз – это системное заболевание, поражающее артерии различной локализации, в том числе коронарные, церебральные, мезентериальные, почечные и периферические. Последствия атеротромбоза обуславливают высокую заболеваемость и смертность населения. Например, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь относятся в развитых странах к ведущим причинам смерти, вызывая до 45% летальных исходов [1, 2].

В США новое или рецидивирующее сердечное событие ежегодно развивается у 1,1 млн человек, инсульт – у 600–750 тыс. Прямые и не прямые затраты, связанные только с ИБС и инсультом, составляют в стране 146,2 млрд дол. США в год. При этом у пациента с одной клинической манифестацией атеротромбоза существует высокий риск рецидива или тромбоза в другом сосудистом бассейне [1–4, 9, 11].

Основной причиной развития атеротромбоза являются тромбоциты. В местах повреждения сосудистой стенки происходит их адгезия к обнаженному субэндотелию. Этот процесс обусловлен взаимодействием коллагена, фактора Виллебранда и фибриногена с соответствующими рецепторами на тромбоцитах – интегрином  $\alpha_2\beta_1$ , гликопротеином (ГП) Ib-IX и интегрином  $\alpha_5\beta_1$ . Наблюдающаяся при этом усиленная секреция различных веществ (аденозиндифосфат – АДФ, тромбоцитарный фактор роста, фибриноген, тромбоксан  $A_2$ ) способствует вовлечению в адгезию других тромбоцитов и экспрессии на их поверхности рецепторов для фибриногена – Iib/IIIa гликопротеиновых рецепторов (ГПР). Последние связываются с фибриногеном, что приводит к образованию фибриногеновых «мостиков» между кровяными пластинками, которые в сочетании с образующимся фибрино-

вым каркасом завершают процесс образования тромбов (см. рисунок) [4–11].

Медицинское, социальное и экономическое бремя атеротромботических заболеваний обуславливает необходимость их первичной и вторичной профилактики. Для вторичной профилактики сосудистых событий применяют антитромбоцитарные препараты, прежде всего антиагреганты. В настоящее время способность угнетать агрегацию тромбоцитов выявлена у 20 различных фармакологических средств [9, 11]. Однако наличие антитромбоцитарного эффекта *in vitro* не всегда коррелирует со способностью препарата предотвращать атеротромбоз в организме, поэтому в медицинской практике с этой целью применяется достаточно небольшое число лекарственных средств, но в последние годы их количество неуклонно увеличивается. Например, в США в период с 1998 по 2003 г. оно увеличилось с 5 до 11 [1, 3, 9, 11].

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях доказана эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК), тиклопидина и клопидогрела при пероральном хроническом применении и абциксимаба, тирофибана и эписифатида – при кратковременном внутривенном введении [9, 11]. Эти препараты обладают разными механизмами действия, нарушая тромбообразование на разных этапах. Каждое из антитромбоцитарных средств имеет свои достоинства и недостатки, поэтому крайне важным является их правильный выбор в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей конкретного пациента [11].

Фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время в мире не существует унифицированного подхода к выбору этих препаратов. В разных географических регионах они применяются с различной частотой. Согласно данным крупного исследования GRACE, включавшего Северную и Южную Америку, Европу, Австралию и Новую Зеландию, в котором изучали использование антитромбоцитарных средств у госпитализированных больных с острыми коронарными синдромами (ОКС), единственным широко распространенным на всех континентах препаратом оказалась АСК [11, 23]. Результаты исследования GRACE также показали, что более 40% больных с ОКС получали 3 антитромбоцитарных средства и более, что делает актуальным вопрос о стоимости и безопасности применяемых на практике режимов терапии и диктует необходимость разработки рекомендаций по правильному выбору и использованию антитромбоцитарных препаратов при разных заболеваниях и у разных категорий больных [23].

Антиагреганты (антитромбоцитарные средства) – препараты, препятствующие агрегации и адгезии тромбоцитов. В настоящее время существует несколько групп препаратов, обладающих антиагрегантным действием (см. таблицу):

*I. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты:*

1. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ): АСК, индobufен, трифлузал.
2. Блокаторы тромбоксансинтетазы и рецепторов к тромбоксану: пикотамид, ридогрел.
3. Блокаторы тромбоксансинтетазы: пирмагрел, дакоксибен.

*II. Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах:*

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов: дипиридамола, трифлузал, пентоксифиллин, теофиллин.
2. Стимуляторы аденилатциклазы: илопрост, вазопростан, простаглицлин.

*III. Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины): тиклопидин, клопидогрел, прасугрел.*

*IV. Антагонисты Пв/Пш ГПР тромбоцитов: абциксимаб, эттифибатид, тирофибан, ламифибан.*



В настоящее время среди антитромбоцитарных средств используют: ингибитор ЦОГ – АСК, блокаторы АДФ-рецепторов тиенопиридины – клопидогрел и тиклопидин, а также антагонисты Пв/Пш ГПР – абциксимаб, эттифибатид и тирофибан.

В метаанализе АТТ имеются данные об эффективности некоторых альтернативных АСК средств, относящихся к антиагрегантам. Эффективность их оценивалась у больных высокого риска путем сравнения частоты таких событий, как смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт (в сумме) при использовании этих средств, с частотой сердечно-сосудистых событий у больных, не получавших антитромбоцитарного лечения. Оказалось, что для многих давно известных средств влияние на серьезные осложнения атеросклероза является статистически незначимым, т.е. может считаться недоказанным. Эта утверждение касается таких часто назначаемых средств, как дипиридамола и тиклопидин, популярного в прошлом сульфинпиразона и все еще изучаемого пикотамида. Для некоторых препаратов заметное преимущество перед контролем оказалось статистически незначимым из-за небольшого числа больных, включенных в исследования. Среди таких средств – сулоктидил, сулотробан и трифлузал. Следует отметить, что наибольшее относительное снижение риска перечисленных выше событий (почти двукратное – с 6,1 до 3,2%) наблюдалось именно при использовании трифлузала, основным механизмом действия которого, как и АСК, считается влияние на тромбоксанзависимый путь активации тромбоцита. Дипиридамола и аналоги простаглицлина оказались неэффективными при лечении ОКС, а блокаторы тромбоксана не обнаружили преимуществ перед АСК [11].

Многократно доказанная эффективность АСК привела к тому, что любое средство, предлагаемое в качестве антитромбоцитарного, в исследованиях по выяснению его эффективности сравнивается не с «контролем», а с АСК. Более того, в последние годы замысел исследований по оценке антитромбоцитарных средств 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 (см. таблицу).

АСК впервые была синтезирована Шарлем Фредериком Жераром в 1853 г. 10 августа 1897 г. Феликс Хоффман получил первые образцы АСК в форме, пригодной для медицинского применения, и уже в 1899 г. первая партия АСК появилась в продаже в качестве противовоспалительного средства. Антитромбоцитарный эффект АСК стал известен только с 1950 г., в 1953 г. Калган опубликовал первое сообщение о применении АСК для профилактики и лечения ИБС, с тех пор препарат прочно занимает лидирующее место среди антитромбоцитарных средств. Фармакологическое действие

препарата заключается в ингибировании ЦОГ тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперекисей простагландина (ПГ)  $H_2$  и ПГ $D_2$ , с последующей блокадой синтеза тромбосана  $A_2$  из арахидоновой кислоты и подавлением агрегации тромбоцитов. Дополнительными фармакологическими эффектами являются снижение синтеза простациклина, увеличение тромборезистентности эндотелия и синтеза липоксинов [4, 10]. Препарат всасывается в верхних отделах тонкого кишечника, максимальной концентрации достигает через 3 ч после приема, частично метаболизируется в печени и выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов (см. рисунок).

Тромбоциты являются одним из компонентов эндотелиального повреждения и формирования атеросклеротической бляшки. Адгезия тромбоцитов в месте повреждения интимы сосудов является одним из звеньев патологического тромбообразования, ведущего к обтурации просвета сосуда и последующей ишемии или некрозу тканей. Тромбоциты способны секретировать ряд биологически активных веществ и медиаторов воспаления (тромбосаны, интерлейкин-1), усугубляющих эндотелиальную дисфункцию и активирующих атерогенез у больных с сердечно-сосудистой патологией [27]. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость блокирования повышенной агрегационной активности тромбоцитов у данной категории пациентов, использования в их комплексной терапии антитромбоцитарных препаратов.

**Применение низких доз АСК для первичной и вторичной профилактики в кардиологии** имеет обширную доказательную базу, сформировавшуюся за последние 35 лет. Снижение дозы препарата не ослабило его антиагрегационный эффект (ЦОГ-1 ингибируется более чем на 90%, как и при применении высоких доз), в то время как во много раз меньше риск развития гастропатии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так называемой НПВП-гастропатии (в меньшей степени снижается синтез ПГ $E_2$ ), что особенно важно при приеме в течение длительного времени [2, 16].

Наиболее полные и комплексные данные по применению **АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий** были опубликованы в 2002 г. и явились результатом анализа 5 крупных клинических исследований препарата: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP), в которых приняли участие около 60 тыс. пациентов. Было доказано, что включение в терапию АСК снижает риск развития первого ИМ на 35%, а всех сердечно-сосудистых событий в целом – на 15%. Применение АСК позволяло предупредить от 6 до 20 ИМ у 1 тыс. пациентов с 5% риском сердечно-сосудистых событий на протяжении 5 лет, вызывая за этот же интервал времени 0–2 геморрагических инсульта и 2–4 кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), – польза препарата при высоких рисках значительно превышала возможный вред от него [4, 17].

Нужно отметить, что данные перечисленных исследований в большей степени относились к мужчинам (в исследовании HOT уменьшения числа сердечно-сосудистых событий у женщин на фоне лечения не выявлено, исследование PPP, где благоприятная статистика была одинаковой для мужчин и женщин, завершилось досрочно, в остальные исследования женщины не включались). Тем не менее результаты крупного рандомизированного исследования Women's Health Study, в котором участвовали около 40 тыс. здоровых женщин в возрасте от 45 лет, подтвердили эффективность препарата (P.Ridker и соавт., 2005). Назначалась АСК в дозе 100 мг через день vs плацебо, срок наблюдения соста-

Классификация антитромбоцитарных средств по механизму действия	
Международное непатентованное наименование	Механизм действия
АСК	Ингибирует ЦОГ и образование тромбосана А <sub>2</sub> в тромбоцитах. Подавляет образование тромбина, блокирует лизин в молекулах фибриногена и активирует фибринолиз. Обладает противовоспалительными свойствами и уменьшает реперфузионное повреждение миокарда
Индобуфен	Ингибирует ЦОГ и образование тромбосана А <sub>2</sub> в тромбоцитах
Пикотамид, ридогрел, ваиппрост	Блокируют тромбосан
Дипиридамо́л, трифлузал	Ингибируют фосфодиэстеразу, что сопровождается увеличением содержания аденозина и ведет к сосудорасширяющему и антиагрегантному эффекту
Илопрост	Стимулирует выработку аденилатциклазы
Тиклопидин, клопидогрел	Блокируют АДФ и препятствуют активации гликопротеиновых комплексов. Улучшают реологические свойства крови (повышают пластичность эритроцитов, снижают вязкость крови). Увеличивают образование оксида азота эндотелиальными клетками
Интегрины (интегрилин, ламифибан, тирофибан)	Ингибируют ГПР тромбоцитов

вил 10 лет. Было отмечено значительное снижение риска первого инсульта – на 17% ( $p=0,04$ ), в частности, риск ишемического инсульта сокращался на 24% ( $p=0,009$ ), транзиторных ишемических атак – на 22% ( $p=0,01$ ). Достоверной разницы по числу желудочно-кишечных кровотечений и геморрагических инсультов по сравнению с группой плацебо не наблюдалось. У женщин старше 65 лет, на долю которых приходилось более 30% основных сердечно-сосудистых событий, их риск снизился на 26% (в том числе инсульта – на 30%, ИМ – на 34%).

Подтверждают полученные данные результаты исследования NHS (1991 г.), в котором АСК в низких дозах снижала риск развития ИМ у здоровых медицинских сестер на 25% ( $p=0,04$ ), при этом у лиц старше 50 лет – на 39% ( $p=0,02$ ) [4].

По данным аналитического обзора, опубликованного в «British Medical Journal» в 1994 г., применение АСК более месяца снижало риск развития нефатальных ИМ и инсультов и риск смертельных исходов от всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у около 70 тыс. пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском почти в 3 раза (S.Anand, S.Yusuf, 1999) [4].

В 2002 г. был осуществлен метаанализ 287 исследований (около 135 тыс. пациентов группы высокого риска) – Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. По его результатам антитромботическая терапия уменьшает риск развития нефатального ИМ на 1/3, инсульта – на 1/4. При этом АСК названа наиболее изученным антитромботическим средством, а ее низкие дозы (75–150 мг) по эффективности не уступают более высоким [14].

По данным S.Juul-Moller и соавт., у 34% пациентов со стабильной стенокардией, ежедневно принимающих АСК в дозе 75–160 мг, снижался риск ИМ и случаев внезапной смерти (исследование SAPAT – Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) [4].

В исследовании CHARISMA комбинация клопидогрел/АСК у больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий не имела достоверных преимуществ по отношению к группе АСК [4].

Столь же обширна доказательная база пользы **АСК во вторичной профилактике заболеваний сердца и сосудов**. В исследовании Weisman и соавт. (2002 г.) оценивалась эффективность низких доз АСК при вторичной профилактике ИМ и инсульта в сопоставлении с возможным риском желудочно-кишечных осложнений. Прием препарата уменьшил общую смертность на 18%, частоту ИМ – на 30%, инсульта – на 20%. По сравнению с контрольной группой в 2,5 раза выше был риск желудочно-кишечных кровотечений, однако при статистической обработке данных вновь польза препарата в предотвращении фатальных сердечно-сосудистых событий значительно

превышала вред от возможного возникновения нефатальных кровотечений из ЖКТ [26, 30].

По данным R.Harrington и соавт., вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий у более чем 100 тыс. больных привела к снижению смертности на 15%, частоты нефатальных событий – на 30% [21].

Рекомендации Американской диабетической ассоциации от 2006 г. предполагают назначение антиагрегантов (АСК 75–162 мг/сут) **пациентам с сахарным диабетом** и уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ИБС или ишемическая болезнь мозга, поражение артерий нижних конечностей). Суммарные данные 9 исследований (около 5 тыс. больных) обозначают снижение риска развития сосудистых осложнений при терапии антиагрегантами больных сахарным диабетом около 7% [15].

Начиная с 1980-х годов АСК активно вошла в клиническую практику **при лечении ОКС**. Проведено несколько значительных исследований (VA, RISC, ISIS-2), которые убедительно продемонстрировали способность АСК снижать риск развития ИМ и внезапной коронарной смерти на 41–70%. Однако в ряде независимых исследований ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ESSENCE, PRISM PLUS) было установлено, что ближайший прогноз зависит от предшествующего приема АСК до развития обострения ИБС. Так, в исследовании PRISM PLUS при применении АСК частота ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1% среди больных, не принимавших ранее АСК, и 23,5% – среди лиц, принимавших АСК до развития обострения. Этот факт получил образное название «аспиринный парадокс», что послужило поводом для D.Bhatt и E.Topol (2003 г.) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [4, 9, 11].

Ряд других исследований подтверждает эффективность АСК при ОКС: RISC (1990 г.), P.Theroux и соавт. (1988 г.), J.Cairns и соавт. (1985 г.) доказали благоприятный эффект препарата при нестабильной стенокардии и ИМ без подъема сегмента ST – риск смерти и развития ИМ снижался более чем на 50% [18, 28].

По данным крупного клинического исследования ISIS-2, в котором приняли участие более 17 тыс. больных с ИМ с подъемом сегмента ST, терапия АСК в 1-е сутки заболевания, проводящаяся в течение 5 нед, снижала сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту рецидивов ИМ – на 49%, ишемического инсульта – на 46%. Оптимальным являлась комбинация антиагреганта с тромболитиком (снижение смертности на 42%). Риск развития геморрагических осложнений при этом не увеличивался [20].

Результаты нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность **АСК у больных с острым ишемическим инсультом**. Исследование Internatio-

nal Stroke Trial (1997 г.), в которое включались пациенты первых 48 ч от момента появления клинической картины инсульта, показало предотвращение повторного ишемического инсульта и других серьезных ишемических событий у 9 из 1 тыс. пациентов, у 10 из 1 тыс. пациентов регрессировала неврологическая симптоматика [13, 19].

Несколько авторитетных кардиологических обществ (Европейское кардиологическое общество, Американская коллегия врачей по заболеваниям органов грудной клетки, Американская ассоциация сердца) рекомендуют АСК всем пациентам с атеросклерозом периферических артерий конечностей [22, 29]. Рандомизированное исследование CAPRIE выявило снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта у данной категории больных на фоне лечения на 23,8%, при этом не отмечалось какого-либо достоверного клинического преимущества клопидогрела перед препаратом АСК [12, 16].

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) по результатам метаанализа в 2002 г. (287 исследований, 212 тыс. пациентов) обозначила **основные точки приложения антитромбоцитарной терапии в сердечно-сосудистой патологии**: пациенты с высоким риском развития окклюзивных сосудистых событий, включая ИМ, ишемический инсульт; стабильную и нестабильную стенокардию; перенесенный ИМ, инсульт или церебральную ишемию; заболевания периферических артерий; мерцательную аритмию. Назначение АСК позволяло снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с вышеуказанными патологиями на 22%.

АСК включена в основные современные рекомендации по первичной и вторичной профилактике ССЗ, в частности: Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ (2007 г.), совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений ССЗ у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006 г.), Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией (2007 г.); Объединенные британские рекомендации (2005 г.), Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007 г.) и многие другие. Таким образом, не вызывает сомнения важнейшая роль препаратов АСК в терапии и профилактике ССЗ [4].

### Нежелательные явления при приеме АСК

Большинство рекомендаций предполагает длительный, зачастую пожизненный прием препарата. В свете этого необходимо остановиться на таком наиболее часто возникающем побочном действии АСК, как формирование так называемой НПВП-гастропатии, которая отмечается у около 30% пациентов, в 1% случаев проявляясь желудочно-кишечным кровотечением [24, 25]. Причиной данного осложнения является блокирование синтеза ПГЕ – мощного гастропротектора, вырабатывающегося в основном в антральном отделе желудка. Для предупреждения возникновения гастропатии на фоне длительного приема препаратов АСК необходимо использование низких ее доз (50–150 мг/сут). Также существует ряд лекарственных форм, при использовании которых препарат минимально контактирует со слизистой желудка. Так, таблетка Тромбо АСС покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой, благодаря которой снижается раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

Основной клинической проблемой применения АСК, помимо риска кровотечений (особенно у пожилых пациентов), являются осложнения со стороны ЖКТ в виде развития диспептических расстройств, эрозивно-язвенного гастрита, перфораций, стриктур и обострения

хронических энтероколитов. Частота этих осложнений дистальнее двенадцатиперстной кишки значительно меньше, чем в желудке и начальном отделе двенадцатиперстной кишки. Наиболее характерными были: диафрагмоподобные стриктуры – синдром обструкции тонкого кишечника и аспирииндуцированная энтеропатия – синдром, характеризующийся кишечными кровотечениями, потерей белка и мальабсорбцией.

Поражения толстого кишечника при приеме НПВП бывают двух типов:

- 1-й – поражения в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы-эрозии в слепой, ободочной, сигмовидной кишке);
- 2-й – поражения в ранее измененном кишечнике (перфорации при дивертикулезе, обострение хронических воспалительных процессов).

Для предотвращения ulcerогенного действия может рекомендоваться применение формы АСК с кишечнорастворимой пленочной оболочкой (Тромбо АСС). АСК принимают после еды и запивают большим количеством жидкости.

При лечении АСК дополнительные меры контроля без специальных показаний не требуются.

Другие возможные побочные эффекты, возникающие при применении АСК: кровотечения, аллергические реакции (сыпь, отек Квинке, анафилактический шок), бронхоспазм (бронхиальная астма в сочетании с риносинусопатией – «аспириновая астма»), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, боль в эпигастриальной области), острый приступ подагры из-за нарушения экскреции уратов. Вероятность диспепсических расстройств снижается при назначении АСК в малых дозах или использовании таблеток, растворяющихся в кишечнике (Тромбо АСС). Прием значительных доз АСК потенцирует артериальную гипертензию, а также блокирует синтез простагландина, что косвенно может поддерживать агрегационное состояние тромбоцитов.

Противопоказано назначение АСК при внутреннем кровотечении, в том числе кровоизлиянии в сетчатку, кровотечении из ЖКТ и мочевых путей; гемофилии и тромбоцитопении; неконтролируемой артериальной гипертензии; эрозивно-язвенных заболеваниях ЖКТ, повышенной чувствительности к препарату; тяжелой почечной и печеночной недостаточности.

Известно, что у 15–30% пациентов чувствительность к антиагрегантному действию АСК может быть существенно снижена (резистентность к АСК), хотя надежных клинических тестов для верификации этого состояния нет. При длительном использовании АСК может ослаблять влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и мочегонных средств у больных, перенесших ИМ и имеющих сердечную недостаточность. АСК повышает риск кровотечений при назначении с непрямими антикоагулянтами, другими НПВП, а также потенцирует действие гипогликемических средств [4, 6, 9, 11].

### Тромбо АСС

Тромбо АСС – препарат АСК в низких дозах (50 и 100 мг), предназначенный для длительного использования в первичной и вторичной профилактике и терапии ССЗ. Таблетки покрыты кишечнорастворимой пленочной оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока и растворяющейся только в кишечнике, что минимизирует риск осложнений со стороны желудка.

По данным отечественных авторов, в исследовании, включавшем пациентов с ИБС, ИМ в анамнезе и высоким риском развития гастропатии, в результате 3-месячной терапии кишечнорастворимой формой АСК (Тромбо АСС) не зафиксировано ни одного случая язвенного поражения желудка или желудочно-кишечного кровотечения [3, 4].

Таким образом, Тромбо АСС является антиагрегантом с доказанной эффективностью в первичной и вторичной профилактике, а также терапии ССЗ с высоким уровнем профиля безопасности.

#### Литература

1. Базисная и клиническая фармакология. Под ред. Б.Г.Катиунга. Пер. с англ. под ред. Э.Э.Звартау. В 2 т. Т. 2. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 1998; с. 26–43.
2. Баркаган З.С. Современная антитромботическая профилактика и терапия. В кн: Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Лекция для практикующих врачей. VIII национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002; с. 142–53.
3. Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общемедицинской практике. Кафедра клинической фармакологии МГМСУ. Новости фармакотерапии; с. 51–64.
4. Радионченко В.С., Шикота А.М., Адашева Т.В., Яльмов А.А. ТромбоАСС в терапии сердечно-сосудистой патологии. Медицинский совет. 2011; 8–12; 110–3.
5. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом. РМЖ. 2006; 4: 201–7.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2002.
7. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. РМЖ. 2003; 11 (5): 253.
8. Панченко Е.П. Анти тромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Cons. Med. 2001; 3 (10): 472.
9. Руксин В.В. Основы неотложной кардиологии. 4-е изд. М.: Инсайт Полиграфикс, 1996; с. 149–55.
10. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Анти тромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту: Трудный пациент. 2008; 11.
11. Шилов А.М., Святлов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. РМЖ. 2003; 11 (9): 552.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.
13. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1641–9.
14. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.
15. Deedwania PC. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 91 (1): 68–71.

16. Dormandy J, Mahir M, Ascady G et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia: a review article. J Cardiovasc Surg (Torino) 1989; 30: 50–7.
17. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An Update on Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2003; 139: 2006–10.
18. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. Eur Heart J 2004; 25 (2): 166–81.
19. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569–81.
20. ISIS-2 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.
21. Harrington RE et al. Antiplatelet therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl. 3): 513S–548S.
22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). Am Coll Cardiol 2006; 47: 1–192.
23. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001; 141: 190–9.
24. Gusu PA, Kottke-Marchant K, Poggio E et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001; 88: 230–5.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996; 348: 1413–6.
26. Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983; 309: 396–403.
27. Patrono C, Collier B, Garret A 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–264S.
28. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336: 827–30.
29. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. Circulation 1990; 82: 1925–31.
30. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. Arch Intern Med 2002; 162: 2197–202.

## Многофакторный подход к снижению сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии амлодипином и аторвастатином

К.В.Протасов

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по своему происхождению, как правило, являются мультифакториальными [1]. Редко мы найдем пациента с установленным ССЗ, у которого имеется лишь один фактор сердечно-сосудистого риска (ФР). Поэтому в основу всех современных рекомендаций по профилактике и лечению болезней системы кровообращения положена стратегия многофакторного подхода [2, 3]. Она включает в себя два главных компонента. Первый – это необходимость при оценке прогноза

учитывать все значимые ФР в комплексе, так называемая концепция суммарного сердечно-сосудистого риска. На ее основе созданы разные системы (модели) расчета риска, в частности Фремингемская [4] и SCORE [5]. Второй компонент – это одновременное воздействие на несколько ФР при первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Доказательства эффективности такого подхода получены в ряде крупных исследований. Огромный вклад в определение ФР инфаркта миокарда (ИМ) и мозгово-