



Особенности антиагрегантной терапии у женщин

Д.м.н., проф. В.Б. МЫЧКА

Одним из важнейших способов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является антиагрегантная терапия. В статье приводятся данные многочисленных исследований эффективности и безопасности одного из наиболее изученных препаратов с антиагрегантным действием – ацетилсалициловой кислоты, рассматриваются преимущества кишечнорастворимой формы Аспирин Кардио.

Особенности гемостаза у женщин

Известно, что эстрогены обладают защитными свойствами в отношении эндотелия сосудов, обеспечивая антиатерогенный и антитромботический эффекты [1]. Напротив, мужские половые гормоны – андрогены – отличаются проатерогенным действием. Состояния, связанные с изменением уровня эстрогенов, такие как беременность и ее осложнения, послеродовой период, менопауза, а также прием гормональных контрацептивов или препаратов заместительной гормональной терапии (ЗГТ), увеличивают риск тромбозов. Это обуславливает необходимость проведения антиагрегантной терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Изменения гемостаза при беременности и приеме оральных контрацептивов практически идентичны. Гиперэстрогемия отрицательно влияет на тромбоцитарное и плазменное звено гемостаза, что приводит к повышению свертываемости крови и тромбообразования [2]. Постоянная гиперэстрогемия вызывает уменьшение секреции фибриногена и физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов S и C). На «заре» применения гормональных оральных контрацептивов, когда использовались большие дозы эстрогенов, у женщин довольно часто наблюдались такие тяжелые осложнения, как тромбоэмболия. Современные низкодозовые контрацептивы вызывают незначи-

тельное повышение секреции фибриногена и антикоагулянтов (на 10–20%), снижение концентрации их ингибиторов, повышение агрегации тромбоцитов, синтеза тромбосана А2 тромбоцитами и угнетение их реактивности к простаглицлину.

С наступлением менопаузы развивается дефицит эстрогенов и относительная гиперандрогемия, которая приводит к усилению синтеза прокоагулянтов в печени. В постменопаузе у женщин значительно повышаются уровни гомоцистеина, фибриногена, факторов VII, VIII, снижается концентрация и активность антитромбина III, протеина С и повышается активность ингибитора активатора плазминогена-1. На фоне приема ЗГТ у женщин наблюдается снижение активности и концентрации антитромбина III, повышение фактора VII. При приеме комбинированных препаратов ЗГТ, наряду с изменениями прокоагулянтной активности, повышается фибринолитическая активность плазмы за счет снижения ингибитора активатора плазминогена. В связи с этим абсолютный риск развития тромбозов на фоне приема ЗГТ невысок. В популяции женщин в возрасте 45–65 лет риск развития тромбоэмболических осложнений составляет 1 случай на



10 тысяч, смертность – 1 на 1 млн, а среди женщин, принимающих ЗГТ, – 1–3 случая на 10 тысяч, смертность – 1–3 на 1 млн. Практически во всех исследованиях, показавших повышенный риск тромбозов при приеме ЗГТ, применялись препараты прежних поколений, содержащие конъюгированные эстрогены, не отвечающие требованиям, предъявляемым к современным препаратам.

Ацетилсалициловая кислота в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ у женщин

Одним из важнейших способов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является антиагрегантная терапия. Это обусловлено тем, что при наличии серьезных факторов риска ССЗ, таких как сахарный диабет (СД) 2 типа, инсулинорезистентность, гипергликемия, ожирение и гиперлипидемия, нарушается баланс между протромботической и фибринолитической активностью, что приводит к повышению активности и концентрации прокоагулянтов (фибриногена, фактора Виллебранда, тромбина, фактора VII) и снижению активности фибринолитической системы (повышение концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена и тромбосана) и в результате – к протромботическому состоянию.

Одним из наиболее изученных препаратов для антиагрегантной терапии с доказанной эффективностью является ацетилсалициловая кислота (АСК). Основным механизмом действия АСК – неселективная инактивация фермента циклооксигеназы (ЦОГ) типа 1 тромбоцитов. В результате нарушается синтез простагландинов, в том числе простаглицлина, эндотелиальными клетками, а также тромбосана А2 тромбоцитами. АСК также повышает фибринолитическую активность плазмы и снижает концентрацию факторов свертывания крови II, VII, IX, X.

Помимо антиагрегантного действия АСК обладает и другими полезными свойствами, способными повлиять на риск ССЗ. Препараты АСК оказывают противовоспалительный эффект, снижая повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), что приводит к уменьшению потенциального риска возникновения сердечно-сосудистых событий [6–9]. Кроме того, АСК индуцирует образование синтетазы NO, тем самым увеличивая продукцию NO – мощного фактора вазодилатации, предотвращает воспалительные реакции и ингибирует внутрисосудистую пролиферацию, что может являться важнейшим компонентом борьбы с эндотелиальной дисфункцией [6, 7, 10, 11].

В метаанализе Antiplatelet Trialist Collaboration были проанализированы эффекты различных дезагрегантов, применяющихся для профилактики ССЗ. Во всех исследованиях было показано, что применение дезагрегантов приводит к снижению риска осложнений ССЗ на четверть [4]. На основании результатов этого анализа из всех дезагрегантов к применению была рекомендована только АСК. После повторного анализа 200 исследований с участием более 140 тысяч больных основным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых осложнений осталась АСК [5]. Результаты этих исследований легли в основу многочисленных рекомендаций, которые предлагают АСК при острых состояниях, вызванных атеротромбозом (ОИМ, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт), и для длительного применения в качестве вторичной профилактики (после перенесенных ОИМ, ишемического инсульта или переходящего нарушения мозгового кровообращения).

Исследования, проводимые у пациентов с СД 2 типа, показали, что прием салицилатов в больших дозах (более 1 г/сут) улучшает метаболизм глюкозы и положительно влияет на инсулинорезистентность. Было показа-

но, что АСК ингибирует молекулярный воспалительный каскад I-карра-В киназа-бета (IкКβ), который в реакциях *in vitro* на экспериментальных моделях активируется в условиях инсулинорезистентности. Предварительные исследования показали, что АСК в высоких дозах (6,77 г/сут) снижает уровень гипергликемии у пациентов с СД 2 типа. Было высказано предположение, что воспалительный каскад IкКβ, активируемый в печени и жировой ткани в связи с ожирением и высококалорийной диетой, может являться основной целью терапии. Проведенные исследования подтвердили предположение о многогранности и полиэтиологичности развития феномена инсулинорезистентности у больных СД 2 типа, что позволило сделать вывод о возможности использования салицилатов в качестве потенциальных терапевтических рычагов. Необходимо проведение дальнейших исследований, целью которых станет изучение позитивного влияния АСК на метаболизм глюкозы у больных сахарным диабетом [12–14]. Эффект от применения препаратов АСК может зависеть от времени суток. При приеме препарата утром не было зафиксировано сколько-нибудь значимого антигипертензивного эффекта. У пациентов, принимавших препарат в вечернее время, было зарегистрировано достоверное снижение уровня артериального давления (АД) ($p < 0,001$). Комбинированная терапия низкодозированными формами АСК в сочетании с антигипертензивными препаратами и статинами обладает выраженным антигипертензивным эффектом. Механизм действия этих эффектов неизвестен, что требует дальнейших исследований, направленных на изучение влияния АСК на АД [15, 16].

Особенности применения ацетилсалициловой кислоты у женщин

У женщин активность метаболизма ниже, чем у мужчин, что обуславливает более высокую



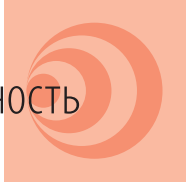
Рис. 1. Диспептические явления на фоне приема Аспирина Кардио*

* Адаптировано по [23].

биодоступность АСК за счет более низкого уровня клиренса и длительного времени выведения. Прием оральных гормональных контрацептивов нивелирует эти различия в биодоступности. У мужчин АСК в большей степени ингибирует агрегацию тромбоцитов, что связано с воздействием тестостерона (эстрадиол не обладает подобным свойством). Кроме того, у женщин чаще выявляется резистентность к АСК, что, возможно, связано с большей частотой полиморфизма и мутации гена ЦОГ-1.

Существует достаточно большая доказательная база эффективности ацетилсалициловой кислоты у мужчин. Это крупные рандомизированные многоцентровые исследования PHS (Physicians' Health Study, 1989), BDT (British Doctor's Trial, 1988), TPT (Thrombosis Prevention Trial, 1998), HOT (Hypertension Optimal Treatment Trial, 1998), PPP (Primary Prevention Project, 2001). В исследовании HOT на фоне приема АСК риск острого инфаркта миокарда (ОИМ) снижался на 36%, риск первичных сердечно-

сосудистых событий – на 15% [3]. Во всех этих исследованиях женщины либо вообще не участвовали, либо их было незначительное число. Первое исследование, в котором изучалось влияние АСК (Аспирин* Кардио) на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин, – WHS (Women's Health Study). Это было двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, продолжавшееся 10 лет (1990–1999), в котором участвовали 39 876 женщин. Доза Аспирина Кардио составляла 100 мг через день. На фоне приема Аспирина Кардио преимущественно снижались риски острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ишемического инсульта, в то время как значимого снижения общего числа сердечно-сосудистых событий и смертности не отмечено. Более значимые результаты наблюдались в группе женщин старше 65 лет. Метаанализ, в который вошли 95 456 пациентов (51 342 из которых были женщины), принимавших АСК, продемонстрировал снижение риска сердечно-сосудистых событий у женщин на 12% (отношение шансов (ОШ) = 0,88), ОНМК – на 17% (ОШ = 0,83), ишемических инсультов – на 24% (ОШ = 0,76), показатели смертности при этом не изменились. У мужчин отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых событий на 14% (ОШ = 0,86), ОИМ – на 32% (ОШ = 0,68), а также значимое снижение смертности и ОНМК. Эти данные легли в основу рекомендаций АНА (American Heart Association) по профилактике ССЗ у женщин (2007). Всем женщинам старше 65 лет рекомендуется прием низких доз АСК для снижения риска ОНМК и ОИМ. Женщинам моложе 65 лет, у которых выявлен низкий, умеренный и высокий риск ОНМК, также рекомендуются низкие дозы АСК. Здоровым женщинам до 65 лет прием АСК с профилактической целью не рекомендуется. Мужчинам после 45 лет рекомендуется прием низких доз АСК для профилактики ОИМ.



В результате крупного метаанализа, включившего 195 рандомизированных клинических исследований с участием 135 тысяч больных (мужчин и женщин) с установленным диагнозом ССЗ, было показано снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий на 22%. Эффективность АСК в качестве вторичной профилактики ССЗ у мужчин и женщин была одинаковой.

Во всех рекомендациях предлагается учитывать соотношение «польза/риск», так как хорошо известно, что побочным эффектом приема АСК являются желудочно-кишечные кровотечения.

Выбор оптимального препарата АСК. Преимущества препарата Аспирин® Кардио

Аспирин® Кардио – самый изученный лекарственный препарат АСК, имеющий более чем 110-летнюю историю. Эффективность антиагрегантной терапии в качестве первичной и вторичной профилактики ССЗ с использованием Аспирин Кардио была продемонстрирована более чем в 200 рандомизированных многоцентровых исследованиях с участием почти 200 тысяч пациентов. Это послужило поводом к тому, что в 30 странах мира Аспирин® Кардио рекомендован для профилактики ССЗ больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

Как известно, основным и самым опасным побочным эффектом АСК является желудочно-кишечное кровотечение, частота которого возрастает при длительном приеме препарата. Это послужило основанием для разработки безопасных форм препарата. Из всех имеющихся на сегодняшний день препаратов АСК доказательства безопасности в отношении слизистой желудка получены только для кишечнорастворимой формы Аспирин Кардио («Байер Шеринг Фарма»). В крупном проспективном эпидемиологическом исследовании участвовали 577 врачей Германии и 1156 кардиологических больных, уже получавших Аспирин® Кардио, и

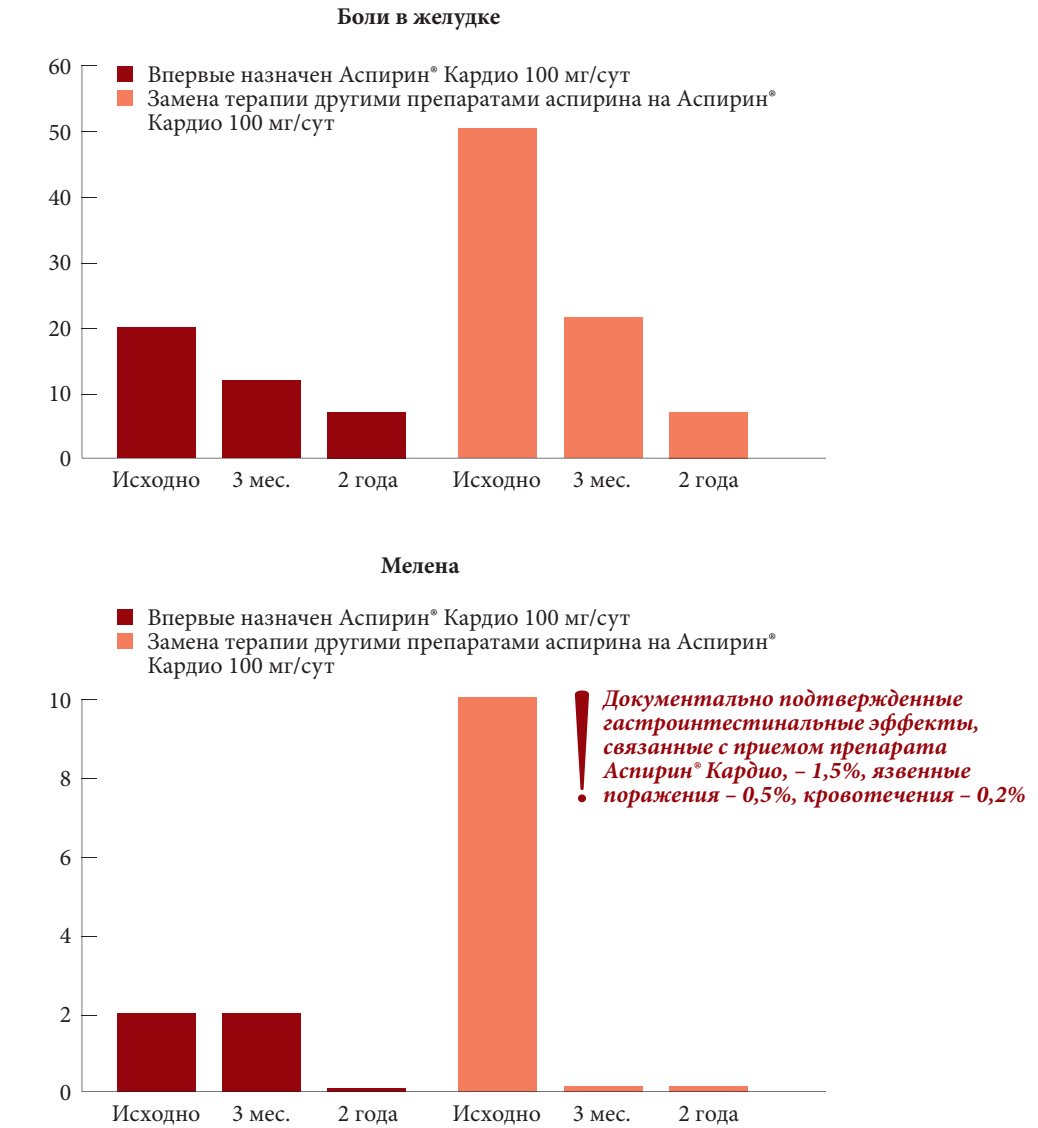


Рис. 2. Гастроинтестинальные эффекты Аспирин Кардио*
* Адаптировано по [23].

1570 больных, которым обычный аспирин заменили на Аспирин® Кардио. Фиксировались не только кровотечения, но и «малые» симптомы (изжога, диспепсия и др.). В ходе наблюдения отмечено значительное снижение симптомов диспепсии после замены обычного аспирина на Аспирин® Кардио. В начале исследования на изжогу жаловались 37,6% больных, через 3 месяца после замены препарата их число снизилось до 19,1%, а через 2 года – до 10,5%. Уменьшилась также тяжесть изжоги. В начале исследования у 3,3%

пациентов наблюдалась изжога тяжелой степени и у 13,7% – средней тяжести. К окончанию исследования таких форм изжоги не отмечено. Другие проявления диспепсии также значительно уменьшились (рис. 1, 2).
Исследования с использованием эндоскопических методов также продемонстрировали достоверно более низкую частоту эрозивно-язвенных осложнений со стороны ЖКТ при применении Аспирин Кардио в сравнении с другими формами АСК (рис. 3) [17, 18]. К примеру, в рандоми-



Кишечнорастворимая оболочка Аспирина Кардио уменьшает риск эрозии слизистой желудка



Рис. 3. Эрозии слизистой желудка на фоне приема Аспирина Кардио в сравнении с обычной АСК*

* Адаптировано по [17].

pH < 3

Абсорбция простой формы АСК
• пик в плазме через 15–20 мин.

pH > 6–7

Абсорбция энтеросолюбильного Аспирина Кардио:
■ пик в плазме после прохождения желудка через 2 ч
■ при разжевывании – через 30 мин.

Устойчивость Аспирина Кардио к соляной кислоте кишечника уменьшает раздражение слизистой желудка

Рис. 4. Абсорбция Аспирина Кардио

зированном двойном слепом исследовании, продолжавшемся 12 недель, 387 пациентов получали Аспирин® Кардио и 321 пациент – плацебо. Частота развития язв желудка при приеме Аспирина Кардио была сопоставима с плацебо – 6% и 7% соответственно [19].

При клиническом изучении формы АСК, содержащей антациды, не было получено доказательств преимуществ ее перед обычной формой. Более того, в некоторых исследованиях было зарегистрировано увеличение числа желудочно-кишечных кровотечений при применении этих форм [20].

Это объясняется тем, что эффективная терапевтическая доза гидроксида магния в современных антацидных препаратах

составляет 400–600 мг, а в препаратах АСК в комбинации с антацидами его содержание составляет всего 15–30 мг. Кроме того, целесообразность применения антацидов с АСК до сих пор дискутируется.

Безопасность Аспирина Кардио обеспечивается оболочкой, покрывающей таблетку, которая не растворяется в желудке и, минуя его, попадает в кишечник, где в щелочной среде происходит растворение оболочки и всасывание аспирина. Таким образом, устраняется местное раздражающее действие на слизистую желудка (рис. 4). В крупных рандомизированных исследованиях WHS, PPP, ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, 1988) доказаны безопасность и хорошая переносимость Аспирина Кардио.

Из достаточно большого числа исследований, продемонстрировавших профилактический эффект аспирина в отношении ССЗ, снижение смертности было получено только в одном исследовании с использованием Аспирина Кардио [21]. В нем участвовали 4495 пациентов, имевших хотя бы один фактор риска ССЗ. Открытым способом пациенты были рандомизированы на группу Аспирин Кардио (n = 2226) и группу контроля (n = 2269). Исследование продолжалось 3,5 года. За это время в группе Аспирина Кардио риск смерти снизился на 44% (p < 0,05) в сравнении с группой контроля.

Наиболее впечатляющие результаты исследований с целью изучения профилактического действия АСК на ССЗ были получены с использованием Аспирина Кардио. В исследовании ISIS-2, в котором участвовали 4300 больных с предполагаемым диагнозом ОИМ, использовали Аспирин® Кардио. Уже за 5 недель лечения удалось предотвратить более 100 смертельных исходов [22]. Почти в 2 раза снизилась частота нефатальных рецидивов инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Влияние Аспирина Кардио на риск смерти было сопоставимо с профилактическим действием тромболитической терапии стрептокиназой, а их сочетанное применение вносило дополнительный вклад в снижение смертности. За время лечения не было выявлено повышения риска крупных кровотечений и геморрагических инсультов, даже при сочетанном применении Аспирина Кардио со стрептокиназой. Через 10 лет наблюдения сохранялась достоверная разница в отношении показателей смертности в пользу Аспирина Кардио.

В отличие от Аспирина Кардио, все другие «улучшенные» формы аспирина в крупных клинических исследованиях не участвовали и не имеют доказательной базы. Кроме того, ни один из подобных препаратов не одобрен для применения FDA (Food and Drug Administration). ☺

Литература
→ С. 58