

Д.Х. АЙНЕТДИНОВА,
А.Е. УДОВИЧЕНКО,
В.А. СУЛИМОВ

ММА им. И.М. Сеченова,
Москва

Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

В основе сердечно-сосудистых осложнений чаще всего лежит атеротромбоз. Атеротромбоз – это процесс тромбообразования на атеросклеротически измененной сосудистой стенке, который приводит к нарушению кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды).

В структуре общей смертности доля проявления атеротромбоза составляет около 28%.

Установление ведущей роли тромбоцитарного звена гемостаза в патогенезе атеротромбоза способствовало разработке большого количества лекарственных препаратов, показавших свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях у больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе при чрескожных реваскуляризационных процедурах. Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антитромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха фактора), а также антитромбоцитарные препараты. В настоящее время применяются три основных класса ан-

титромбоцитарных препаратов с доказанной эффективностью: ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота); тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрель); ингибиторы GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, фрамон).

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – антитромбоцитарный препарат первого поколения, который на сегодняшний день является наиболее доступным и широко используемым. АСК необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A_2 – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Клинические исследования показали эффективность применения АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (1-4). В 2002 году Antithrombotic Trialists Collaboration опубликовала крупнейший мета-анализ рандомизированных клинических исследований, свидетельствующий о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития осложнений (4). В мета-анализ были включены результаты 287 исследова-

ний, в которых принимали участие 135000 пациентов с высоким риском развития осложнений. Результаты данного мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение АСК этой категории больных позволяет снизить риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) примерно на 25%. В целом среди больных ИБС риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений снижался на 37% ($p < 0,0001$). При отдельном анализе результатов 12 исследований, включивших более 5000 пациентов с нестабильной стенокардией, было показано, что прием АСК сопровождается снижением риска сосудистых событий на 46%. Наиболее значительными в данной области явились результаты исследования ISIS-2 (5), показавшего, что эффективность АСК при остром инфаркте миокарда (ИМ) сравнима по значимости с внутривенным введением тромболитика стрептокиназы. При совместном назначении АСК с тромболитиком эффективность терапии возрастала до 42%. Причем, если тромболитик вводили в течение первых 6 часов от начала инфаркта, смертность снижалась на 53%. Назначение АСК больным со стабильной стенокардией приводило к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений на 33% ($p < 0,0001$).

Для профилактики и лечения осложнений атеротромбоза используют следующие группы препаратов: тромболитические средства, антитромбиновые препараты (гепарины и антагонисты Ха фактора), а также антитромбоцитарные препараты.



ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!



Тромбо АСС всем:

- ◆ у кого болит сердце
- ◆ у кого атеросклероз
- ◆ кто перенес инфаркт или инсульт
- ◆ кому за сорок

Тромбо АСС имеет

специально разработанную кардиологическую дозировку

Таблетка Тромбо АСС покрыта

кишечнорастворимой оболочкой и не повреждает слизистую желудка

Тромбо АСС доступен каждому

LANNACHER

Риск нефатального инсульта при лечении АСК уменьшался на 25% ($p < 0,0001$) (4).

Кроме того, в мета-анализе установлено, что назначение АСК целесообразно также больным с сахарным диабетом, фибрилляцией предсердий (в качестве альтернативы варфарину), заболеваниями периферических артерий, со стенозом сонных артерий и терминальной хронической почечной недостаточностью, требующей проведения гемодиализа. Американская Диабетологическая Ассоциация (ADA) (1999) рекомендует для вторичной профилактики заболеваний крупных сосудов у больных диабетом прием АСК (в дозе от 81 до 325 мг в день). Более того, ADA рекомендует АСК в качестве препарата для первичной профилактики у пациентов с классическими факторами риска, такими как отягощенный семейный анамнез по ИБС, курение, высокое артериальное давление, избыточная масса тела ($> 120\%$ от идеальной массы тела; ИМТ > 28 у женщин и $> 27,3$ у мужчин) и дислипидемия (холестерин > 200 мг%; холестерин ЛПНП > 130 мг%; холестерин ЛПВП < 40 мг%; триглицериды > 250 мг%). Поскольку еще не накоплено достаточного опыта использования АСК у молодых лиц с сахарным диабетом, рекомендации ADA касаются только пациентов старше 30 лет (2).

Результаты мета-анализа легли в основу широкого использования АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В мета-анализе показано, что применение высоких доз АСК (500-1500 мг) не имеет преимуществ по сравнению со сред-

ними (160-325 мг) и низкими (75-150 мг) дозами, однако сопровождается выраженным гастротоксическим действием. Таким образом, есть основания полагать, что оптимальная доза АСК для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов из группы высокого риска находится в пределах 75-150 мг в сутки (4). Это не противоречит данным, согласно которым, АСК, начиная с дозы 75 мг/сут. в течение нескольких дней, практически полностью ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, что обеспечивает стойкий антитромбоцитарный эффект (6). При возникновении острых ситуаций (ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт), очевидно, необходимо назначение нагрузочной дозы 150-300 мг, что обеспечивает более быстрое и полное подавление агрегации тромбоцитов. При использовании кишечнорастворимых форм АСК время начала действия препарата увеличивается в среднем на 2 ч, что не имеет клинического значения при постоянном приеме. Однако для оказания экстренной помощи следует использовать обычные, некишечнорастворимые формы АСК.

Повреждение слизистой оболочки под действием АСК происходит, с одной стороны, из-за прямого токсического действия вещества в результате его накопления в слизистой оболочке желудка, а, с другой стороны, вследствие ингибирования синтеза простагландинов, в частности, цитопротекторных простагландинов PGE₂ и PGI₂ (7-9). Подавление желудочной циклооксигеназы уменьшает кровоток в слизистой оболочке и сни-

жает синтез защитной слизи и образование бикарбоната (10). Есть основания считать, что использование кишечнорастворимых форм позволит ослабить гастротоксический эффект АСК.

По результатам некоторых исследований, подкрепленных данными эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС), наименьший риск повреждения слизистой оболочки желудка отмечается при использовании кишечнорастворимых форм АСК (11-13). В одном из исследований, целью которого было определение безопасности АСК в виде таблеток с защитным покрытием, при использовании ЭГДС-контроля за 12-недельный период не выявлено достоверных различий в частоте изъязвлений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта между пациентами, принимающими 81 мг кишечнорастворимой АСК (387 человек) и плацебо (381 человек): 7% по сравнению с 6% соответственно (13).

Имеются сообщения, что у АСК, выпускаемой в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства выражены слабее, чем у обычной, растворимой формы, и это может служить одной из причин резистентности к АСК, наблюдающейся приблизительно у трети пациентов, принимающих малые (менее 75 мг/сут.) дозы препарата (14). Однако в исследовании, проведенном Bhatt и коллегами, включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух форм АСК (81 мг) – кишечнорастворимой и стандартной, достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за 3-х недельный период наблюдений обнаружено не было (15).

Тиклопидин и клопидогрель представители группы тиенопиридинов, механизм действия которых связан с блокадой P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, что препятствует стимулирующему действию на них АДФ и последующей активации гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. Клопидогрель и тиклопидин от-

В острых ситуациях, когда риск сосудистых осложнений особенно высок, а также при проведении баллонной ангиопластики (со стентированием или без) эффективность терапии возрастает при использовании комбинации АСК с клопидогрелем и /или антагонистами гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa.

носятся к пролекарствам. В печени происходит образование активных метаболитов, которые и обеспечивают антиагрегантный эффект. Тиклопидин в настоящее время редко используется у больных ОКС в связи с отсроченным началом антиагрегантного эффекта, отсутствием отработанной нагрузочной дозы, более частым, чем у клопидогреля развитием таких осложнений, как нейтропения, тромбоцитопения, нарушения функции печени. Клопидогрель, в отличие от тиклопидина, при назначении в нагрузочной дозе 300 мг (600мг) способен быстро достигать терапевтической концентрации и, таким образом, обеспечивать быстрое ингибирование функции тромбоцитов. При назначении клопидогреля побочные эффекты наблюдаются значительно реже, чем при использовании тиклопидина. В исследовании CAPRIE при сравнении эффективности АСК и клопидогреля с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений частота инсульта, ИМ и сосудистой смертности за год в группах клопидогреля и АСК составила соответственно 5,32 и 5,83%, что отражает снижение относительного риска развития указанных осложнений на фоне приема клопидогреля на 8,7% ($p=0,043$) (16).

Несмотря на некоторое превосходство клопидогреля по сравнению с изолированным назначением АСК, угнетение сразу двух путей активации тромбоцитов является еще более эффективным в профилактике тромбообразования. Так, в исследовании CURE (17), включившем 12562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST, при назначении комбинации клопидогреля с АСК было показано снижение риска сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК, причем преимущества комбинации сохранялись на протяжении 12 мес. наблюдения. Преимущества наблюдались и у больных, подвергнутых

чрескожному вмешательству на коронарных артериях (PCI-CURE) (18).

Добавление клопидогреля к стандартной терапии АСК продемонстрировало свою эффективность и при ОКС с подъемом сегмента ST (19, 20). Так, исследование CLARITY-TIMI 28 показало, что применение клопидогреля у 3491 пациента с ИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, улучшает проходимость коронарных артерий и снижает частоту ишемических осложнений (19). К 30-му дню в группе клопидогреля отмечалось достоверное снижение риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, рецидива ишемии, требующей экстренной реваскуляризации, по сравнению с группой плацебо на 20% (11,6% по сравнению с 14,1%; $p=0,026$). В исследовании COMMIT-CCS-2, включившем 45852 пациентов, получавших АСК 162 мг/день, дополнительный прием клопидогреля 75 мг/день снижал относительный риск смерти, повторного ИМ и инсульта во время пребывания в стационаре на 9% (9,3% по сравнению с 10,1%; $p=0,002$) (20). В частности, риск смерти и повторного ИМ снижался на 7% и 13% соответственно, а риск инсульта – на 14% (последнее статистически незначимо). При этом клопидогрель не увеличивал частоту «больших» кровотечений и геморрагических инсультов. У больных с ОКС без подъема сегмента ST при отсутствии противопоказаний рекомендуется использование нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг однократно, затем 75 мг/сут на протяжении 9-12 мес. в дополнение к АСК (21).

Таким образом, применение клопидогреля совместно с АСК, по-видимому, целесообразно всем больным с ОКС при отсутствии противопоказаний (17, 19, 20).

Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрель) изучалась и у больных с хроническими формами сердечно-сосудистых заболева-

ний с целью первичной и вторичной профилактики осложнений. В исследовании CHARISMA, включившем 15603 пациента с высоким риском сосудистых осложнений, добавление клопидогреля (в дозе 75 мг в день) к стандартной терапии АСК (в дозе 75-162 мг в день) на протяжении длительного времени (более года) не привело к достоверному снижению частоты инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти (6,8% в группе терапии клопидогрелем и АСК по сравнению с 7,3% в группе монотерапии АСК; $p=0,22$) (22). Кроме того, было выявлено, что частота кровотечений (среднетяжелых и тяжелых) была выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию клопидогрелем и АСК, по сравнению с группой, получавшей монотерапию АСК. Полученные данные подтверждают несомненные преимущества назначения такого давно известного антитромбоцитарного препарата как АСК, как при первичной, так и при вторичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта.

Полученные данные подтверждают несомненные преимущества назначения такого давно известного антитромбоцитарного препарата как АСК, как при первичной, так и при вторичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта.

Таким образом, на основании мета-анализа рандомизированных исследований по применению антитромбоцитарных препаратов и результатов крупных клинических испытаний последних лет можно сформулировать ряд общих рекомендаций, имеющих важное практическое значение (1-4).

- АСК в дозе 75-150 мг/день должна рутинно назначаться всем больным с высоким (более 2% в год) риском сердечно-сосудистых осложнений, не зависимо от того, были ли такого рода осложнения ранее. При наличии



противопоказаний к приему АСК (повышенная чувствительность, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, аспириновая триада и др.) альтернативой АСК являются препараты из группы тиенопиридинов, в частности клопидогрель. Терапия антитромбоцитарным препаратом должна проводиться столько времени, сколько сохраняется повышенный риск осложнений (у большинства больных пожизненно).

• В острых ситуациях, когда риск сосудистых осложнений особенно высок (ОКС), а также при проведении баллонной ангиопластики (со стентированием или без) эффективность терапии возрастает при использовании комбинации АСК с клопидогрелем и / или антагонистами гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. В этих ситуациях используют нагрузочные дозы антитромбоцитарных препаратов (АСК 150-300 мг, клопидогрель 300-600 мг однократно) с последующим переходом на поддерживающие дозы.

Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС без подъема сегмента ST и при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях с использованием стентов со специальным покрытием должна быть не менее 12 мес. (20). При комбинации с клопидогрелем доза АСК снижается до 75-100 мг/сут.

К сожалению, несмотря на доказанную эффективность антитромбоцитарной терапии, многие больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ее не получают. Интересные данные получены при анализе регистра назначения лекарственных средств REACH, результаты которого были представлены в 2005 г на конгрессе Европейского общества кардиологов в Стокгольме. Регистр включал 68129 пациентов из 44 стран со следующими заболеваниями: ИБС, цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз периферических артерий или наличие 3 факторов риска атеросклероза.

Предварительные результаты показали, что всего лишь 78,6% больных получали, по крайней мере, один антитромбоцитарный препарат. Среди больных с фибрилляцией предсердий, по тем или иным причинам не получающих пероральные антикоагулянты, более половины не принимают даже антитромбоцитарные препараты (1).

Вероятно, новая информация о пользе антитромбоцитарной терапии будет способствовать спасению жизни сотни тысяч людей. Для этого целесообразно после проведения клинических исследований и публикаций терапевтических руководств проводить широкую информационную кампанию для обучения врачей и запуска программ по внедрению этих рекомендаций. Согласно выводам, сделанным при анализе регистра CRUSADE, повышение приверженности к соблюдению рекомендаций на каждые 10% приводит к снижению уровня смертности на 11%. 

Список литературы:

1. Белоусов Ю.Б. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений с использованием антитромбоцитарных средств: результаты метаанализа. Фарматека 2002; 7: 32-41.
2. 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; 5: 275-281.
3. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308:81-106.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ 2002; 324:71-86.
5. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; 332:349-360.
6. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, Davi G and Forni L. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. Circulation 1985; 72: 1177-1184.
7. Graham DY, Smith JL. Aspirin and the stomach. Ann Intern Med. 1986 Mar; 104(3):390-8.
8. Whittle, B.J.R., Higgs, G.A., Eakins, K.E., Moncada, S., Vane, J.R. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. Nature 1980; 284, 271-273.
9. Schoen RT, Vender RJ. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1989; 72, 3073-3076.
10. Levy M, Miller D, Kaufman D, Siskind V, Schwingl P, Rosenberg L, Strom B, Shapiro S. Major upper gastrointestinal bleeding and the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. Arch Intern Med 1988; 148:281-5.
11. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther. 1999 Feb; 13(2):187-93.
12. Dammann H G, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1999; 13 (8), 1109-1114.
13. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006; 24 (6), 897-908.
14. Cox, Dermot BSc, PhD; Maree, Andrew O. MSc, MD; Dooley, Michelle BSc; Conroy, Ronan BA, Mus B, DSc; Byrne, Michael F. MD; Fitzgerald, Desmond J. MD. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. Stroke. 2006 Aug; 37(8):2153-2158.
15. Karha, Juhana MD; Rajagopal, Vivek MD; Kottke-Marchant, Kandice MD, PhD; Bhatt, Deepak L. Lack of effect of enteric coating on aspirin-induced inhibition of platelet aggregation in healthy volunteers. American Heart Journal. 2006 May; 151(5):976e7-976e11.
16. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet 1996; 348: 1329-39.
17. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494-502.
18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, 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; 358:527-533.
19. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, 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; 352:1179-1189.
20. Chen Z, Jiang L, Chen Y, Xie J, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005;366:1607-1621.
21. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; 21: 1406-32.
22. Bhatt DL, Topol EJ; Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J. 2004;148:263-268.