

К 125-ЛЕТИЮ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

К 125-летию ацетилсалициловой кислоты

И.Н. Бокарев, Л.В. Попова*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Освещается опыт клинического применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) с момента ее синтеза в 1887 г. Рассматриваются особенности механизма действия и место АСК среди современных антитромбоцитарных средств. Приводится доказательная база клинического применения АСК, а также обсуждается проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии. Рассматривают особенности взаимодействия различных препаратов с АСК и её плейотропные эффекты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, антитромбоцитарные средства.

РФК 2011;7(4):492–500

On the 125th anniversary of acetylsalicylic acid

I.N. Bokarev, L.V. Popova*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia.

An experience of acetylsalicylic acid (ASA) clinical use since its synthesis in 1887 is highlighted. ASA modes of action and its position among the modern antiplatelet agents are considered. The evidence based clinical data on ASA treatment and the problem of antiplatelet therapy resistance are discussed. ASA interaction with other drugs and ASA pleiotropic effects are reviewed.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin, antiplatelet drugs.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):492–500

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mila_foka@mail.ru

Введение

Опасность артериальных тромбозов, которые приводят к острой ишемии жизненно важных органов, представляет реальную угрозу для современного человечества. Статистика последних лет показала угрожающий характер распространенности данной патологии. При этом более 18 миллионов людей погибают от артериальных тромбов вследствие атеротромбоза различной локализации (коронарных артерий, артерий мозга, конечностей). По данным Rosamond W. et al., от сердечно-сосудистого заболевания погибает 1 человек каждые 37 сек; острый коронарный синдром (ОКС) возникает каждые 26 сек; инсульт — каждые 40 сек [1]. Причиной формирования тромбов в артериях в подавляющем большинстве случаев является образование тромботических масс на атеросклеротических бляшках. Важная роль в этом процессе отводится тромбоцитам. Они первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки. При обнажении субэндотелиальных структур происходит адгезия тромбоцитов к макромолекулам субэндотелиального слоя, происходит их активация. В активированном состоянии тромбоциты высвобождают вещества, стимулирующие тромбообразование: аденозиндифосфат, тромбин, фактор тромбоцитов III. Затем происходит агрегация кровяных пластинок и запускается коагуляционный каскад. Все это

составляет основу формирования артериального тромба. Кроме того, активированные тромбоциты высвобождают фактор клеточного роста. Он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, повышает массу межклеточного матрикса, вызывает отложение фибрина. Все это способствует формированию атеросклеротической бляшки.

В связи с вышесказанным антиагрегантная терапия играет ключевую роль в профилактике атеротромбоза, так как данные препараты способны угнетать функцию тромбоцитов и тем самым снижать риск тромбообразования.

Антитромбоцитарные средства

В настоящее время существует множество лекарственных средств, влияющих на механизмы активации кровяных пластинок. Антитромбоцитарные вещества можно разделить на 4 основных группы (табл. 1) [2]. Большинство используемых в настоящее время таких агентов действуют на внутриклеточные этапы активации тромбоцитов (увеличивают уровень циклических нуклеотидов, ингибируют циклооксигеназу) и таким образом проявляют свои тормозящие свойства. Другие вещества действуют непосредственно на поверхности тромбоцитов и таким образом блокируют отдельные этапы пути активации (например, АДФ активации) или агрегации (антагонисты фибриногена) (рис. 1) [3,4].

Ацетилсалициловая кислота

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является классическим препаратом выбора для профилактики атеротромбоза различной локализации на протяжении уже

Сведения об авторах:

Бокарев Игорь Николаевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Первого Московского

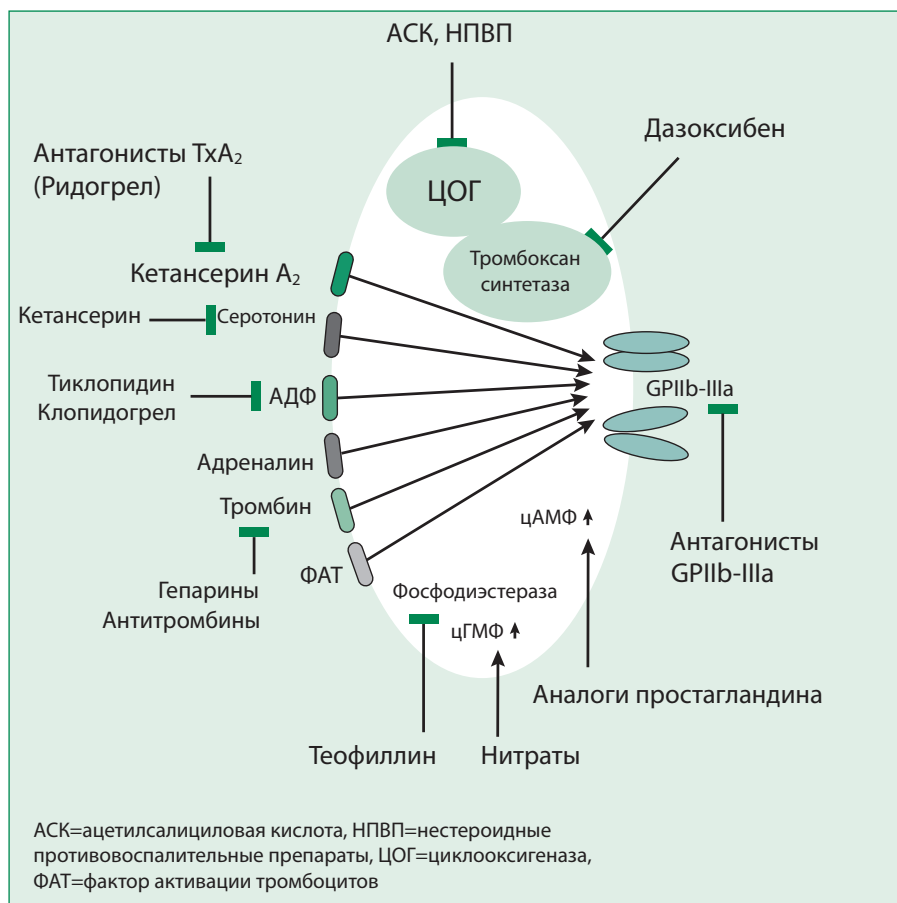
Государственного университета И.М. Сеченова

Попова Людмила Викторовна — к.м.н., доцент той же кафедры

Таблица 1. Классификация антитромбоцитарных препаратов [2]

Группа препаратов	Механизм действия	Препараты
Вещества, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты	Ингибирование ЦОГ	Аспирин, индobufен, флурбипрофен, сульфинпиразон (антуран), трифлузал, индометацин, омега-3-жирные кислоты, NO-рилизинг аспирина (NCX-4016)
	Ингибирование Тх-синтетазы	Дазоксибин, озарел
	Ингибиторы рецепторов ТхА ₂	Ридогрел, нирогрел, пикатоמיד, ваипрост
	Субстанции, ингибирующие рецептор Тх и простагландина Н ₂ -«рецептор, связанный с G-протеином» (ТхА ₂ \ПГН ₂)	Ифетробан, сулотроба, S18886 и др.
Вещества, взаимодействующие с активированными рецепторами	Блокаторы рецепторов АДФ - P2Y ₁₂ –тиенопиридины	Тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавикс, зилт), прасугрел, обратимые антагонисты этих рецепторов (нетienoпиридиновые) – тикагрелор, кангрелор и др.
	Ингибирование рецепторов тромбина, протеаз-активированный рецептор (PAR1) – пептидные антагонисты PAR1-антагонистов	E5555, SCH530348
	Ингибирование рецепторов серотонина	Кетансерин
Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa	Ингибирование рецепторов для IIb/IIIa	– В/в применение: абциксимаб (реоПро), эпифибатид (интергилин 8), тирофибан (агрестат), монофрам, ламифибан – Пероральный прием: ксемилофибан, орбофибан, сибрафибан, лотрафибан и др.
Увеличение циклических нуклеотидов	Активация торможения аденилатциклазы	ПГЕ ₁ – алпростади́л
	Ингибция фосфодиэстеразы	ПП ₂ – эпорростенол
	Активация гуанилатциклазы	Аналоги простагландина (илопрост), теофиллин, дипиридамол, циластазол, оксид азота, производные нитратов, молсидомин

Рисунок 1. Механизм действия антитромбоцитарных препаратов [2]



более двух десятков лет, хотя данный препарат был синтезирован еще в 1887 г. в компании Bayer немецким химиком Феликсом Хоффманом [2]. В 1999 г. запатентовано название «Аспирин» [5]. В течение следующих 50 лет АСК использовалась исключительно как противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее средство. Тенденция к повышенной кровоточивости при употреблении данного препарата стала известна более 40 лет назад и считалась нежелательным побочным явлением. Влияние же АСК на функцию тромбоцитов было впервые описано в 1954 г. Vounameaux [2]. В 1967 г. А. Квик сообщил, что именно аспирин оказывает тормозящее действие на тромбоциты. Действие АСК на синтез тромбоксана (Тх) обнаружено только в 1971 г. [2]. С тех пор антитромботическое эффективное действие АСК (аспирина) при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), ише-

мическом инсульте, атеротромбозе сонных артерий и аорты, артерий нижних конечностей было продемонстрировано в многочисленных клинических испытаниях с участием в общей сложности уже более чем 1 15 000 пациентов [6].

Даже однократный прием АСК здоровым лицом приводит к удлинению времени кровотечения, торможению агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном или арахидоновой кислоты, и к снижению реакции высвобождения с торможением второго этапа агрегации после стимуляции АДФ и адреналином [2]. Однако более сильная активация тромбоцитов, например под действием тромбина, несущественно тормозится аспирином [7,8]. Механизм действия АСК состоит в том, что она избирательно и необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ), вездесущий фермент человеческого организма, который катализирует биосинтез простагландинов. ЦОГ существует в 2 формах изофермента — ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [4, 8, 9]. ЦОГ-1 выявляется в большинстве, если не во всех, клетках организма и отвечает за физиологические функции простагландинов, включая контроль за локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистой оболочки желудочно-кишечного (ЖКТ) тракта [2]. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 отличаются между собой лишь незначительно по длине и последовательности аминокислот [2]. ЦОГ-1 ответственна за синтез ТхА₂, ЦОГ-2 — простаглицлина [2]. ТхА₂ является мощным сосудосуживающим веществом и активатором тромбоцитов путем связывания с рецепторами к нему. Простаглицлин, наоборот, угнетает агрегацию и вызывает вазодилатацию. В кровяных пластинках тромбоксан формируется под действием ЦОГ-1. ЦОГ-2 содержится в лейкоцитах и в основном отвечает за синтез простагландинов, участвующих в воспалении и боли. АСК тормозит не только синтез ТхА₂ в тромбоцитах, но и синтез простаглицлина в клетках эндотелия, хотя и в разной степени: синтез Тх подавляется значительно сильнее, чем простаглицлина. Тромбоциты, не имея ядра, не в состоянии синтезировать белки, поэтому они не могут заменить необратимо заблокированную циклооксигеназу новым синтезом [6]. Таким образом, кровяные пластинки не будут способны производить Тх до конца своей жизни — около 7 дн [6]. Только вновь образованные тромбоциты полноценно функционируют. Так как ежедневно в кровь человека поступает около 10% новых тромбоцитов, то еже-

дневного однократного приема АСК достаточно для угнетения функции тромбоцитов [6]. Эндотелиальные клетки имеют ядра и поэтому способны ресинтезировать ЦОГ, тем самым нивелируя действие аспирина. Тормозящее действие АСК на уровне эндотелиальных клеток таким образом является более слабым и менее продолжительным, особенно при приеме низких доз (табл. 2). АСК относительно селективно ингибирует ЦОГ-1 [6]. Этим объясняется необходимость различия доз для получения антиагрегантного или противовоспалительного действия аспирина.

После приема внутрь АСК быстро и полностью всасывается; суммарное поглощение — 5-16 мин и основная часть АСК достигает тонкой кишки без изменений. В кишечнике происходит деацетилирование АСК с образованием неактивного салицилата, биодоступность которого снижается [10].

Клиническое применение АСК

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists Collaboration (более 100 рандомизированных исследований испытаний у пациентов с высоким риском), антиагреганты предотвращают развитие сердечно-сосудистой смерти — на 15%, нефатального ИМ, инсульта — примерно на 30% [11].

Если в эффективности АСК при вторичной профилактике атеротромбоза в настоящее время сомнений нет, то в отношении необходимости приема АСК у пациентов с различной степенью риска атеротромбоза, но без клинических проявлений ясности нет. Результаты мета-анализа проведенных 6 исследований (около 95 000 пациентов) говорят о том, что снижение относительного риска всех сердечно-сосудистых эпизодов составило 12% (на 0,07% в год), ИМ — на 24% (на 0,05% в год), общей и сердечно-сосудистой смертности — менее 6%. Снижение частоты инсульта практически не наблюдалось и составило 0,02% в год. В то же время отмечалось повышение относительного риска кровотечения на 69% (0,1% в год) [12]. В связи с этим рекомендации международных обществ несколько отличаются (табл. 3).

В настоящий период времени продолжают исследования с целью оценки пользы проведения первичной профилактики у лиц с относительно высоким сердечно-сосудистым риском (т.е. более 2% в год), которые, ве-

Таблица 2. Влияние АСК на ЦОГ в тромбоцитах и лейкоцитах [6]

Клетки	Фермент	Доза, мг *	Продолжительность угнетения тромбоцитов, ч	Кумуляция	Доза в сутки, мг**
Тромбоциты	ЦОГ-1	100	24-48	Да	50-100
Клетки воспаления	ЦОГ-2	≥ 650	3-4	Нет	3000 -5000

*Необходимые дозы для подавления образования простагноида и клинический эффект сохраняется после однократного приема этой дозы
 **Клинически эффективные дозы по результатам длительных исследований у больных с инфарктом миокарда и ревматоидным артритом

Таблица 3. Рекомендации по первичной профилактике при атеротромбозе

Общество	Рекомендации
US Preventive Task Force [13]	Мужчины 45-79 лет, женщины 55-79 при 10-летнем риске развития ИБС – 3-12%
American Heart Association [14]	Лица старше 40 лет при 10-летнем риске развития ИБС – 10%
Diabetes Association [15]	Больные сахарным диабетом старше 40 лет при наличии одного фактора риска ССЗ
Нидерланды, Утрехт [16]	<p>Мужчины</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50-59 лет при ССР, превышающем средний в 5 раз • 60-69 лет при ССР, превышающем средний в 2 раз • 70-79 лет – вне зависимости от факторов риска <p>Женщины</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60-69 лет при ССР, превышающем средний в 5 раз • 70-79 лет при ССР, превышающем средний в 2 раз

Таблица 4. Сравнительная характеристика доз аспирина у пациентов высокого риска [17]

Дозы, мг	Исследования, n	Пациенты, n	Относительный риск
500-1500	34	22 451	19 ± 3%
160-325	19	26 513	26 ± 3%
75-150	12	6 776	32 ± 6%
< 75	3	3 655	13 ± 8%

роятно, помогут разрешить существующие вопросы.

Аспирин ясно продемонстрировал свою клиническую эффективность при атеротромбозе в дозах широкого спектра. Он подавляет функцию тромбоцитов в различных дозах – от 30 мг до 15 000 мг. Накопленные к настоящему времени сведения говорят о том, что для аспирина не получено дозозависимого эффекта в отношении снижения частоты эпизодов атеротромбоза (табл. 4) и малые дозы АСК (до 300 мг) столь же эффективны, что и высокие.

С другой же стороны, большие дозы аспирина чаще вызывают развитие осложнений со стороны ЖКТ. Так, риск желудочно-кишечных поражений при увеличении дозы аспирина с 75 до 325 мг/сут увеличивается в 2-4 раза [18, 19], а у пожилых в 5 раз [20]. Гастропатии (боль и дискомфорт в области желудка, усугубление симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептические язвы) развиваются почти у 30% пациентов, язва желудка (бессимптомные или симптомные, в том числе осложненные кровотечением или перфорацией) у 3% больных. Риск развития тяжелого внутричерепного кровоизлияния при длительной терапии АСК оставляет менее 0,5%. В дополнение к геморрагическим осложнениям возможны развитие реакции гиперчувствительности, компенсаторный респираторный алкалоз, нарушение функций печени и почек, обострение подагры и многие другие побочные эффекты. Однако это встречается лишь в незначительном проценте случаев [21].

Таким образом, в соответствии с рекомендациями международных организаций, наиболее сбалансиро-

ванной по соотношению эффективности и безопасности для длительного ежедневного приема является доза ацетилсалициловой кислоты 75-150 мг/сут [11].

Все перечисленные побочные явления АСК заставили искать пути избавления от них. Первой попыткой было создание немецкими учеными микрокристаллической формы аспирина, названной микрокристином. Данный препарат был достаточно удобен в лечении больных, но снижал степень осложнений незначительно. Совершенствование терапии АСК продолжалось. Были созданы формы аспирина, имеющие защитную кишечнорастворимую оболочку (ТромбоАСС, Аспикор, Аспиринкардио и др.), а также комбинации аспирина с невсасывающимся антацидом (гидроксидом магния). Биодоступность кишечнорастворимых форм АСК ниже, чем растворимого аспирина. Это вызвано тем, что обычный аспирин всасывается в основном в желудке, при низком значении pH, который предотвращает деацетилирование АСК. Аспирин сохранится в неионизированном виде и поэтому лучше абсорбируется. При освобождении АСК в верхних отделах тонкого кишечника (кишечно-растворимые формы), где кислотно-щелочное равновесие нейтральное, его инактивация происходит быстрее [10].

Кардиомагнил, производимый фирмой NYCOMED (Дания), содержит комбинацию растворимой формы ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния. При этом аспирин ингибирует функцию тромбоцитов, а гидроксид магния уменьшает нежелательное влияние АСК на ЖКТ. Данный эффект происходит за счет повышения уровня простагландинов в слизистой желудка, усиления секреции бикарбонатов и увеличения уровня гликопротеинов в желудочном буферном слое. Кардиомагнил выпускается в дозах, соответствующих международным стандартам 75 и 150 мг, не противопоказан при язвенной болезни вне обострения.

Рекомендации совместного заседания американских кардиологических и гастроэнтерологических обществ для снижения риска развития осложнений, возникающих со стороны ЖКТ при приеме аспирина, говорят следующее [22]:

1. Использование любых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ЦОГ-2-селективных в комбинации с АСК, повышает риск желудочно-кишечных осложнений и требует назначения гастропротективной терапии.
2. Для длительной терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений не рекомендуется назначать дозы АСК свыше 80 мг/сут.
3. В целях снижения риска рецидива язвенного кровотечения не рекомендуется заменять АСК на клопидогрел. Предпочтительной стратегией является комбинирование аспирина и ингибиторов протонной помпы (ИПП).
4. ИПП являются предпочтительными лекарственными средствами для лечения и профилактики НПВП/АСК-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений.
5. Перед началом длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с язвенной болезнью рекомендовано обследование с целью выявления инфекции *H. pylori*; в случае его обнаружения показана эрадикационная терапия.
6. При развитии язвенных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии решение о целесообразности отмены этих препаратов необходимо принимать в индивидуальном порядке.
7. При длительной терапии АСК целесообразно сочетанное применение буферных препаратов и ИПП для снижения риска развития геморрагических осложнений и диспепсии.

Проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии

Индивидуальный ответ человеческого организма на антиагрегантную терапию очень изменчив, и в ряде случаев отсутствуют ожидаемые эффекты, что проявляется либо путем развития атеротромбоза или недостаточного торможения функции тромбоцитов, выявляемого по данным лабораторного исследования. Из-за большого числа возможных путей передачи сигнала, которые стимулируют активацию тромбоцитов, лишь малая доля данных путей может подвергнуться действию отдельных антиагрегантов. Несмотря на то, что АСК заметно снижает риск тромбообразования в артериях, существуют пациенты с высоким риском, которые имеют неудовлетворительный эффект от применения антитромбоцитарных препаратов. И такие больные, по всей видимости, имеют более плохой прогноз, чем пациенты с ясным, АСК-зависимым ингибированием функции тромбоцитов [21,23]. В последнее время все больше появляется доказательств тому, что лица, демонстрирующие плохой ответ на обычные антитромбоцитарные вещества, имеют повышенный риск атеротромбоза. Этот феномен получил название резистентности к АСК. Таким образом, описываются случаи отсутствия фармакологических эффектов при измерении функции тромбоцитов (например, время кровотечения, измерение уровня Тх и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов) и развитие атеротромботических осложнений, несмотря на лечение. Однако причины плохого ответа многообразны и не очень хорошо понятны. Известны многие факторы, которые ответственны за возникновение резистентности к АСК (табл. 5) [2].

Основными факторами являются несоблюдение пациентами режима антиагрегантной терапии, их клинико-демографические характеристики (возраст, ОКС, сахарный диабет, почечная недостаточность и др.), генетический полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, метаболических ферментов, например таких, как цитохром P450. В литературе встречается различная распространенность резистентности к аспирину – от 5,5% [24] до 43% [25]. Такая изменчивость может отчасти объясняться различными лабораторными методами, которые были использованы для выявления данного феномена, и различными пороговыми значениями для определения низкого ответа на терапию АСК. Кроме того, резистентность к аспирину является многофакторным явлением, так как чувствительность к аспирину может изменяться под действием разных механизмов.

Важным и иногда недооцениваемым фактором является несоблюдение режима антиагрегантной терапии пациентом [26, 27]. Другие механизмы, приводящие к снижению чувствительности к аспирину, включают в

Таблица 5. Причины резистентности к аспирину [2]

Факторы резистентности	Причины
Клеточные	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточное ингибирование ЦОГ-1 • гиперэкспрессия ЦОГ-2 мРНК • эритроцитарная активация тромбоцитов • повышение норадреналина • генерация 8-изо-PCF_{2a}
Генетические	Полиморфизм: ЦОГ-1, гликопротеидов IIIa, рецептор коллагена, рецепторы фактора Виллебранда
Фармакокинетические	<ul style="list-style-type: none"> • недостаточная адсорбция • недостаточная метаболизации • лекарственные взаимодействия (НПВП)
Клинические	<ul style="list-style-type: none"> • плохая комплаентность • острый коронарный синдром • сахарный диабет • инсулинорезистентность • повышенный индекс массы тела • сердечная недостаточность • пожилой возраст • почечная недостаточность • печеночная недостаточность

Таблица 6. Полиморфные варианты тромбоцитарных рецепторов и частота их встречаемости в различных популяциях [2]

Рецептор	Интегрин	Функциональная роль	Единичный нуклеотидный полиморфизм	Частота встречаемости, %
GP1a-IIa [33]	A ₂ β ₁	адгезия	GP1a: GP1a 807C>T	14% у белой расы
GP1b-V-IX [34]		адгезия	GP1b α: HPA-2	10-20% у белой расы
GP1Ib-IIIa [35,36]	A ₁ β ₁	адгезия, агрегация	GP1Ib: HPA-3 GP1IIIA: HPA-1 (PIA)	30-40% у белой расы 10-15% у белой расы
GPIV [37-39]		адгезия	GPIV 13254T>C	15-21% у белой расы 23% афроамериканцы 3% китайцы
P2Y [40-42]		активация агрегации	P2Y12: гаплотип H2:744T>C,139C>T, ins801A, 52G>T	H2: 14% у белой расы
			P2Y12: 34C>T	52,9% у белой расы
			P2Y1:1622A>G	15% у белой расы
			30,6% у белой расы	

себя лекарственные взаимодействия, например с ибу-профеном, из-за конкурентного связывания с ЦОГ-1 [28]. Клеточные факторы включают в себя повышенную экспрессию ЦОГ-2 мРНК, недостаточное ингибирование ЦОГ-1, повышение уровня норадреналина, эритроцит-индуцированную активацию тромбоцитов и др. [2]. Кроме того, некоторые заболевания, такие как ОКС [29], сахарный диабет и инсулинорезистентность [30], повышенный индекс массы тела, сердечная, почечная и печеночная недостаточность, также приводят к нечувствительности тромбоцитов к АСК. Прямое сравнение пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и лиц без ишемической болезни сердца показало более высокую распространенность резистентности к аспирину среди первых [29]. Возможно, это связано с тем, что при сосудистых заболеваниях в результате эндотелиальной дисфункции нарушается синтез простагландина. Кроме того, при нестабильной стенокардии образуется Тх, нечувствительный к АСК, что, вероятно, связано с формированием его в других клетках, кроме тромбоцитов [31]. Это приводит к относительному дефициту простагландина, преобладанию ТхА₂ и гиперактивности циркулирующих тромбоцитов. Интересные данные были опубликованы в журнале Stroke [32]. Авторы сравнили эффект действия различных видов АСК (3 препарата имели кишечнорастворимую оболочку и один представлял собой комбинацию растворимого аспирина с дипиридамолом) с растворимым аспирином у здоровых добровольцев. Эффект действия данных лекарственных средств оценивался по уровню образования ТхВ₂, который является стабильным метаболитом ТхА₂. Для предотвращения тромбоксан-индуцированной активации кровяных пластинок при использовании АСК необходимо подавить не менее 95% синтеза сывороточного ТхВ₂. Результаты данного исследования пока-

зали, что все формы аспирина значительно ингибировали синтез сывороточного ТхВ₂. При этом самый высокий уровень ингибирования ТхВ₂ обнаружен на фоне приема растворимого аспирина в дозе 75 мг. Таким образом, все изучаемые препараты АСК уступали по своей эффективности растворимому аспирину (p<0,001). Кроме того, недостаточное ингибирование функции тромбоцитов (угнетение образования сывороточного ТхВ₂<95%) наблюдалось у 14 больных, принимавших кишечнорастворимые формы АСК. При этом во всех этих случаях у каждого добровольца отмечено адекватное ингибирование сывороточного ТхВ₂ при использовании альтернативного препарата аспирина. Также данное исследование показало, что у лиц с массой тела более 80 кг вероятность неэффективного лечения составляла 20%.

Генетический полиморфизм играет определенную роль в формировании феномена нечувствительности к аспирину. Он включает в себя полиморфные варианты поверхностных тромбоцитарных белков и ферментов, которые способствуют метаболизации и биоактивации антиагрегантных веществ (табл. 6) [2]. Примерно до 30% нечувствительности к АСК связано с генетической наследственностью [2].

Роль генетических вариантов ЦОГ и рецепторов тромбоцитов при резистентности к аспирину обсуждается в литературе [43]. Есть небольшие исследования, обнаружившие связь мутантного аллеля 842 [44], генетического варианта 842G [45], полиморфизма G765C, расположенного в промоторной области ЦОГ-2 [46] и ответом тромбоцитов на аспирин. В настоящее время имеющиеся данные показывают, что полиморфизм GP1a-IIa, рецептора коллагена С807T, вероятно, не отвечают за возникновение нечувствительности к АСК [46, 47]. В недавнем исследовании

полиморфизма аллеля C13254T, который расположен в области кодирования гликопротеидов, показана его связь с резистентностью к аспирину [45].

Взаимодействие с другими препаратами

В литературе также активно обсуждается возможное взаимодействие между ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и АСК, ослабление эффекта которого отмечено в крупных клинических испытаниях. Это привело к возникновению вопросов о целесообразности использования комбинации АСК и ингибиторов АПФ при лечении тяжелой сердечной недостаточности, вызванной ишемической болезнью сердца [48]. Ранее Hall с соавт. показали, что назначение аспирина в дополнение к ингибиторам АПФ привело к уменьшению гемодинамических эффектов данных лекарственных средств [49]. Анализ подгрупп исследований SAVE, SOLVD и AIRE показали снижение пользы от приема ингибиторов АПФ одновременно с аспирином, что поддерживает вывод о том, что большая часть гемодинамических эффектов ингибиторов АПФ будет потеряна за счет действия АСК [2]. У пациентов только с дисфункцией левого желудочка или легкой степенью сердечной недостаточности гемодинамический эффект аспирина может быть дискретным. У больных же с тяжелой сердечной недостаточностью повышается активность нейрогуморальных веществ, обладающих сосудосуживающим эффектом, таких как ангиотензин II, норадреналин и вазопрессин, что приводит к сопутствующему увеличению синтеза сосудорасширяющих простагландинов в степени, которая будет достаточной для поддержания баланса сил [2]. АСК может противодействовать простагландин-зависимым гемодинамическим и почечным эффектам ингибиторов АПФ. Было высказано предположение, что большим, требующим длительного лечения тяжелой сердечной недостаточности, АСК должна назначаться с предостережением [2]. Для ингибирования функции тромбоцитов можно использовать другие антиагреганты – клопидогрел, который так же, как и аспирин, эффективен при вторичной профилактике атеротромбоза. Степень, с которой аспирин подавляет действие ингибиторов АПФ при ИМ и ремоделировании левого желудочка, пока неизвестна. Большие клинические испытания, проводящиеся в настоящее время, посвящены данному вопросу [50].

НПВП и аспирин часто назначаются больным атеротромбозом, которые еще имеют болевой синдром, вызванный различными причинами. Однако мало известно о взаимодействии этих веществ. Различные испытания не ответили прямо на вопрос, является ли аспирин столь же эффективным кардиопротективным агентом при одновременном применении НПВП. Несколько исследований были посвящены этому вопросу [51].

Исследования *ex vivo* показали, что неселективные НПВП блокируют активные центры ЦОГ-1 и тем самым могут препятствовать действию аспирина. Рецепторы для аспирина и большинства НПВП расположены в малых гидрофобных каналах ЦОГ-1 тромбоцитов, что и приводит к конкурентному ингибированию. Селективные блокаторы ЦОГ-2 не действуют в этих местах. Когортное исследование 1,9 миллиона пациентов в Калифорнии, среди которых зафиксировано 15 000 случаев острого ИМ, показало, что риск сердечно-сосудистых событий снижается при одновременном применении аспирина и рофекоксиба, не повышается при одновременном приеме с целекоксибом, сулиндаком, индометацином и мелоксикамом [52].

Крупные рандомизированные контролируемые исследования [53] изучали потенциал взаимодействия аспирина и ибупрофена, парацетамола и рофекоксиба. Пациентам вводили 81 мг аспирина за 2 ч до получения 400 мг ибупрофена в течение 6 дн. Другая группа лиц принимала АСК за 2 ч до получения 100 мг ацетаминофена, а третья – за 2 ч приема селективного ингибитора ЦОГ-2 (25 мг). Эти же пациенты после отмывочного периода получали те же препараты, но в обратной последовательности. Было показано, что ингибирование агрегации тромбоцитов аспирином было заблокировано даже единственным приемом ибупрофена, если данный препарат назначался до АСК. Если же АСК принимался первым, то такого эффекта получено не было. Рофекоксиб и ацетаминофен не влияли на торможение функции тромбоцитов независимо от времени приема.

Плейотропные эффекты аспирина

Несмотря на то, что, казалось бы, аспирин – один из самых изученных препаратов, у этого лекарственного средства открываются все новые свойства. Так, ранее было известно, что высокие дозы аспирина (>500 мг/сут) снижают заболеваемость колоректальным раком [54]. Однако побочные эффекты, которые возникают при приеме АСК, могут нивелировать его пользу в отношении развития опухоли. Подобный эффект малых доз АСК был неизвестен. Rothwell P. M. с соавт. провели мета-анализ 4 клинических испытаний, который включил 14 033 пациентов, принимающих аспирин. Результаты этого анализа говорят о том, что прием АСК в дозах менее 75 мг/сут приводил к снижению заболеваемости и смертности от колоректального рака, особенно с локализацией в проксимальных отделах [54].

Заключение

В последние годы исследования функции тромбоцитов все чаще вводят в повседневную клиническую практику, а изменчивость их ответа на антиагрегантную терапию была продемонстрирована различными исследованиями. Как мы говорили выше, несмотря на

существование множества лабораторных методов, позволяющих оценить функцию тромбоцитов, консенсуса в отношении подхода, который мог бы быть использован для определения ответа антиагрегантов, нет. Многие исследования показали связь между недостаточным эффектом от терапии антиагрегантами и недостаточным снижением функции тромбоцитов при приеме противотромбоцитарных препаратов, однако нет никаких доказательств (из исследований), что учет ответа на антиагрегантную терапию улучшает клинический исход. Поэтому, согласно рекомендациям международных обществ, мониторинг антитромбоцитарного ответа тромбоцитов в настоящее время используется в клинических исследованиях, но не в повседневной клинической практике [55].

Монотерапия любым антиагрегантом эффективна

для предотвращения развития тяжелых заболеваний при большинстве сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако этот эффект недостаточен, поэтому в клинической практике используется подход двойной, а то и тройной противотромботической терапии. Преимущества двойной антиагрегантной терапии [АСК и клопидогрел — у пациентов с симптоматической ишемической болезнью сердца (CURE, COMMIT, CREDO), дипириамол и АСК — при ишемической болезни мозга (ESPS-2, ESPRIT)] были задокументированы в нескольких исследованиях. Во все эти схемы входит аспирин. Таким образом, несмотря на такую богатую историю, АСК остается самым изученным, эффективным и доступным антитромбоцитарным препаратом и является универсальным лекарственным средством для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):e25-146.
- Gawaz M., editor. *Blood platelets — clinical relevance*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
- Gershlick A.H. Antiplatelet therapy. *Hosp Med* 2000;61: p15-23
- Schorr K. Antiplatelets drugs. A comparative review. *Drugs* 1995; 50: p 7-28.
- Patrono C., Rocca B. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 1): 258-61.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs. *Chest* 2008;133 (6 suppl):1995-2335.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287-1294.
- Schorr K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 1997;23: 349-356.
- Schorr K. The effect of prostaglandins and thromboxane A2 on coronary vessel tone—mechanisms of action and therapeutic implications. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl: 34-41.
- Pedersen A., FitzGerald G. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984;311:1206–1211.
- Antithrombotic Trials Collaboration. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by antiplatelet therapy in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860.
- U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150 (6): 396–404.
- AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106(3):388-91.
- Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115(1):114-26.
- Algra A., Greving J.P. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet* 2009; 373: 1821–22.
- Lindemann S., Tolley N., Dixon D. et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-490
- Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-830.
- Yeomans N.D., Lanos A.I., Talley N.J. et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
- Abraham N.S., Hartman C., Castillo D. et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol* 2008;103:323-332.
- Hall D. The aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor tradeoff: to halve and halve not. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1808-1812.
- Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502-17.
- Muller I., Seyfarth M., Rudiger S. et al. Effect of a high loading dose of Clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001; 85: 92-93.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001;88:230-235.
- Buchanan M.R., Brister S.J. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995;11: 221-227
- Cotter G., Shemesh E., Zehavi M. et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147: 293-300.
- Schwartz K.A., Schwartz D.E., Ghosheh K. et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 973-975.
- Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345: 1809-1817.
- Borna C., Lazarowski E., van Heusden C. et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thromb J* 2005; 3: 10.

30. Fateh-Moghadam S., Plockinger U., Cabeza N. et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005; 42: 99-103.
31. Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemostas* 2005; 3: 2340-2345.
32. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153-2158.
33. Santoso S., Kunicki T.J., Kroll H. et al. Association of the platelet glycoprotein la C807T gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood* 1999; 93: 2449-2253.
34. Gonzalez-Conejero R., Lozano M.L., Rivera J. et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998; 92(8): 2771-2776.
35. Carlsson L.E., Greinacher A., Spitzer C. et al. Polymorphisms of the human platelet antigens HPA-1, HPA-2, HPA-3, and HPA-5 on the platelet receptors for fibrinogen (GPIIb/IIIa), von Willebrand factor (GPIb/IX), and collagen (GPIa/IIa) are not correlated with an increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28(7): 1392-1395.
36. Ardissino D., Mannucci P.M., Merlini P.A. et al. Pro-thrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood* 1999; 94(1): 46-51.
37. Ollikainen E., Mikkelsson J., Perola M. et al. Platelet membrane collagen receptor glycoprotein VI polymorphism is associated with coronary thrombosis and fatal myocardial infarction in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2004; 176: 95-99.
38. Bray P.F., Howard T.D., Vittinghoff E. et al. Effect of genetic variations in platelet glycoproteins Iba1-pha and VI on the risk for coronary heart disease events in postmenopausal women taking hormone therapy. *Blood* 2007; 109(5): 1862-1869.
39. Yu Z.Q., Dong N.Z., Gao W.Q. et al. Study on T13254C polymorphism of the platelet membrane glycoprotein VI in Chinese Han population. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2005; 26(3): 140-143.
40. Fontana P., Gaussem P., Aiach M. et al. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. *Circulation* 2003; 108: 2971-2973.
41. Hetherington S.L., Singh R.K., Lodwick D. et al. Dimorphism in the P2Y1 ADP receptor gene is associated with increased platelet activation response to ADP. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2005; 25(1): 252-257.
42. Li Q., Chen B.L., Ozdemir V. et al. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics* 2007; 8(6): 577-586.
43. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348: 538-549.
44. Maree A.O., Curtin R.J., Chubb A. et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2340-2345.
45. Lepantalo A., Mikkelsson J., Resendiz J.C. et al. Polymorphisms of COX-1 and GPVI associate with the antiplatelet effect of aspirin in coronary artery disease patients. *Thromb Haemost* 2006; 95: 253-259.
46. Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J. et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? *Stroke* 2005; 36: 276-280.
47. Matsubara Y., Murata M., Maruyama T. et al. Association between diabetic retinopathy and genetic variations in alpha2beta1 integrin, a platelet receptor for collagen. *Blood* 2000; 95: 1560-1564.
48. Leor J., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a cohort study of 11,575 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1920-1925.
49. Hall D. The aspirin-angiotensin-converting enzyme inhibitor tradeoff: to halve and halve not. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1808-1812.
50. Cleland J.G., Bulpitt C.J., Falk R.H. et al. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215-219.
51. Strand V. Are COX-2 Inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with the risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370 (9605): 2138-2151.
52. Singh G., Graham D., Wang H. et al. Concomitant aspirin use reduces the risk of acute myocardial infarction in users of cyclooxygenase-2 selective and some non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 61.
53. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclo-oxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
54. Rothwell P.M., Wilson M., Elwin C.E. et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376(9754): 1741-50.
55. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38 Suppl: S1-S52.

Поступила 26.06.2011

Принята в печать 14.07.2011