

# Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний

*М.М. Танащян, М.А. Домашенко*

Представлен обзор современных возможностей применения ацетилсалициловой кислоты в остром периоде ишемических нарушений мозгового кровообращения. Обосновано применение малых доз ацетилсалициловой кислоты в качестве эффективного средства в профилактике ишемических цереброваскулярных заболеваний, обсужден спектр побочных эффектов, которые могут наблюдаться при применении данного препарата, а также возможные пути их предупреждения. Отмечено, что одной из наиболее благоприятных форм ацетилсалициловой кислоты с точки зрения безопасности приема является Кардиомагнил.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, ацетилсалициловая кислота, Кардиомагнил.

Тромбоцитарные антиагреганты являются одной из самых назначаемых групп препаратов в современной ангионеврологии. Широкое использование данной категории лекарственных средств обусловлено как высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (основная точка их приложения), так и значительной доказательной базой их эффективности. Так, метаанализ 287 исследований, включавший более 200 000 пациентов с высоким риском тромботических сосудистых событий, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев нефатального ишемического инсульта (ИИ) на 1/4 ( $25 \pm 3\%$ ), а сосудистой смертности – на 1/6 ( $23 \pm 2\%$ ) [1].

Вместе с тем широкий выбор антиагрегантов на отечественном фармацевтическом рынке (как оригинальных препаратов, так и препаратов-генериков), недостаточная информированность врачей практического звена здравоохранения об особенностях и преимуществах назначения того или иного препарата, а также ряд сложных вопросов по поводу резистентности к антиагрегантной терапии, выбора оптимальной дозировки антитромбоцитарного препарата у конкретного больного, профилактики возможных осложнений длительного приема антиагреганта обуславливают необходимость обсуждения данной проблемы, особенно в аспекте индивидуализации лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК).

Существующие на сегодняшний день антиагрегантные препараты сильно различаются по своим основным механизмам, но все они являются антагонистами агрегации и активации тромбоцитов в различных точках приложения (таблица).

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Маринэ Мовсесовна Танащян** – профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. I неврологическим отделением.

**Максим Алексеевич Домашенко** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

Традиционно пользующаяся наибольшей популярностью, в том числе в силу ее экономических характеристик, ацетилсалициловая кислота (АСК) была впервые получена в 1899 г. Ведущим в механизме действия АСК является влияние на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей. Ацетилсалициловая кислота необратимо ацетилирует ЦОГ-1 (по аминокислотному остатку серина в положении 529) вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты, и прежде всего такого мощного активатора агрегации тромбоцитов, как тромбоксан  $A_2$  (рис. 1) [2, 3].

Впервые сообщения о высокой корреляции между применением АСК и снижением частоты транзиторных ишемических атак (ТИА) появились в начале 1970-х годов, а первое указание на статистически достоверное преимущество АСК у пациентов с риском инсульта было сделано в отчете Канадской кооперативной исследовательской группы, опубликованном в конце 1970-х годов [4]. Впоследствии был проведен целый ряд проспективных контролируемых исследований в различных странах Европы и Северной Америки, в которых была доказана терапевтическая и профилактическая эффективность АСК у пациентов с различными проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая наибольшую степень активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза с активным высвобождением нейротоксических и тромбогенных эйкозаноидов в острой стадии ишемических НМК, наиболее логичным и обоснованным является применение АСК именно в этот период.

Следует отметить, что АСК – единственный антиагрегантный препарат, эффективность которого при назначении в остром периоде ИИ подкреплена данными доказательной медицины. Оценке эффективности терапии АСК при ее назначении в первые 48 ч ИИ посвящено два круп-

Препараты с механизмом тромбоцитарной антиагрегации

Основной механизм действия	Название
Препараты, влияющие на каскад арахидоновой кислоты	
ингибиторы циклооксигеназы	АСК, другие нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, парацетамол, ибупрофен)
ингибиторы фосфолипазы	Стероидные противовоспалительные препараты (гидрокортизон, преднизолон)
Антагонисты аденозиновых рецепторов	Тиклид (тиклопидин), клопидогрел (плавикс)
Препараты, влияющие на уровень циклических нуклеотидов	
ингибиторы фосфодиэстеразы	Дипиридамо́л (курантил), пентоксифиллин (трентал), цилостазол (плетал), эуфиллин
активаторы аденилатциклазы	Простациклин, проставазин
Блокаторы рецепторов тромбоцитов	
блокаторы гликопротеинов GP IIb/IIIa тромбоцитов	Моноклональные антитела – абциксимаб (ReoPro)
ингибиторы гликопротеинов GP IIb/IIIa тромбоцитов	Лотрафибан, ламифибан, сибрафибан, тирофибан
Комбинированные препараты	Аспирин + дипиридамо́л (агренокс, асасантин)
Прочие	Вазоактивные, гипотензивные (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальциевых каналов), гиполипидемические, антиоксиданты и др.

1988), TPT (Thrombosis Prevention Trial, 1998), HOT (The Hypertension Optimal Treatment, 1998), PPP (Primary Prevention Project, 2001), Women Health Study (2005) [8–12].

Несмотря на успехи в первичной профилактике инфаркта миокарда (ИМ), в первых пяти из указанных исследований не получено свидетельств эффективности первичной профилактики инсульта с помощью АСК как у здоровых лиц, так и у пациентов, имеющих факторы риска развития ИИ. Единственным исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность АСК в качестве средства первичной профилактики, стало закончившееся в 2005 г. Women Health Study, в котором приняло участие более 39 000 здоровых женщин старше 45 лет. Таким образом, имеющиеся на сегодня данные междуна-

родных исследования: IST (International Stroke Trial, 1997) и CAST (Chinese Acute Stroke Trial, 1997) [5, 6]. Сопоставление результатов этих двух исследований позволило рекомендовать как можно более раннее назначение АСК при ИИ (AHA/ASA, 2007; ESO, 2008) [7]. При этом следует иметь в виду, что, при прочих равных условиях, применение АСК в остром периоде ИИ не является альтернативой тромболитической терапии (AHA/ASA, 2007). Также не рекомендовано применение АСК в первые 24 ч после проведения тромболитика (AHA/ASA, 2011; ESO, 2008) [7].

Исследованию эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью АСК было посвящено шесть крупных исследований: PHS (Physicians' Health Study, 1989), BDS (British Doctors Study,

родных исследований по первичной профилактике ИИ позволяют рекомендовать назначение малых (100 мг/сут) доз АСК женщинам в возрасте 45 лет и старше, не имеющим риска внутримозговых кровоизлияний и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (класс I, уровень A) [7]. Рекомендуется также назначение малых доз АСК мужчинам для первичной профилактики ИМ, однако риск развития ИИ у них не снижается (класс I, уровень A) [7].

В метаанализе Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) был сделан вывод о том, что показания к использованию АСК должны быть расширены за счет включения, в частности, лиц со стенозом сонных артерий, заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом, т.е. пациентов без предшествующих ишемических эпизодов в

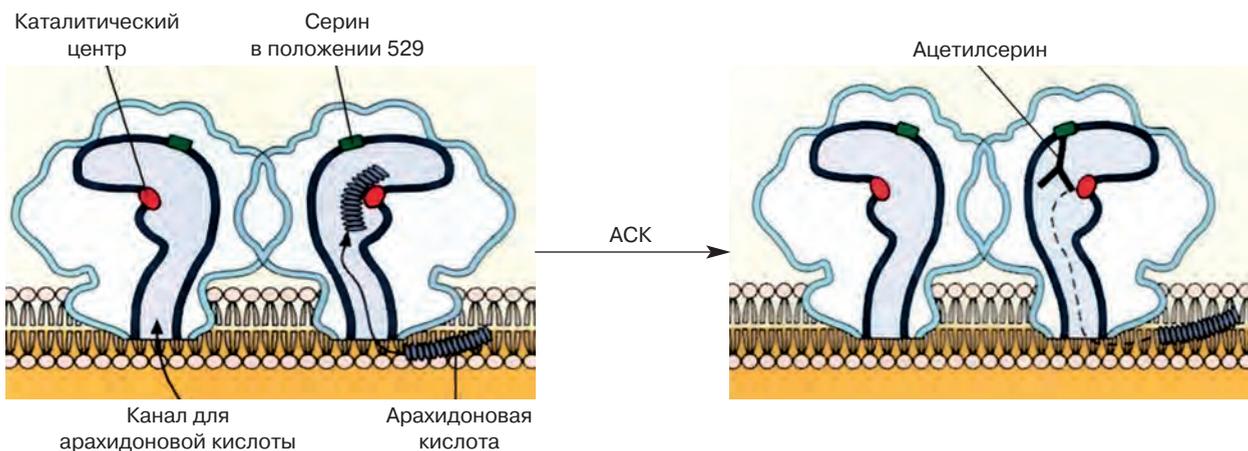
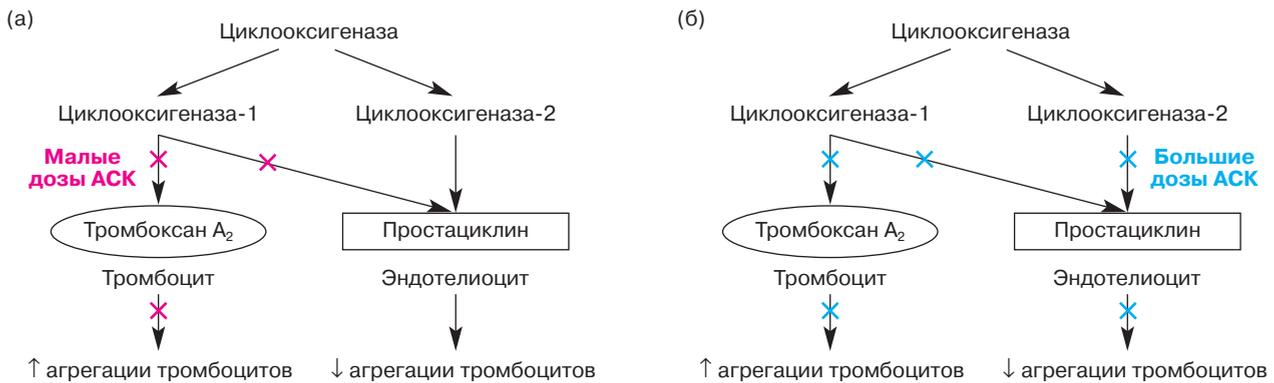


Рис. 1. Механизм действия АСК (по [2, 3], с изменениями).



**Рис. 2.** Особенности антиагрегантного действия малых (а) и больших (б) дозировок АСК.

анамнезе [1]. Действительно, наши собственные данные также свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, не имевших ИИ в анамнезе, но страдающих сахарным диабетом, метаболическим синдромом, а также асимптомным стенозом сонных и позвоночных артерий, отмечаются выраженные сдвиги в системе гемореологии и гемостаза, характеризующие активацию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза [13–15]. Показано, что у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий имеется повышенный риск ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Прием АСК способствует снижению частоты ИМ у пациентов с асимптомным атеросклерозом сонных артерий и частоты инсульта после операции каротидной эндартерэктомии [16, 17]. В связи с этим АСК рекомендована к назначению пациентам с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии >50% для снижения риска сосудистых событий (класс II, уровень B) [7].

Клиническая эффективность АСК для вторичной профилактики НМК впервые была продемонстрирована более 30 лет назад [18]. Повторные ИИ, частота развития которых составляет от 16 до 42% в течение первых 5 лет, – наиболее частая причина инвалидизации больных. Общеизвестна большая вероятность развития повторных НМК в ближайшие месяцы и годы после первого цереброваскулярного эпизода [19]. Большинство исследований по эффективности АСК в качестве средства для вторичной профилактики ИИ включало пациентов, перенесших малый инсульт или ТИА. Проведенные в разные годы исследования, такие как АITIA (Aspirin in Transient Ischemic Attacks, опубликовано в 1977 г.), SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 1991), UK-TIA (United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial, 1991), Dutch TIA Study (1991), убедительно доказали, что длительное назначение различных доз АСК уменьшает частоту повторных ИИ и показатели смертности от сердечно-сосудистых причин [20–22].

Выбор оптимальной дозировки АСК базируется на представлениях о том, что антитромботический эффект препарата, как было указано выше, связан с необратимой блокадой фермента ЦОГ-1 тромбоцитов и почти полным подавлением продукции тромбоксана А<sub>2</sub>. Особенностью

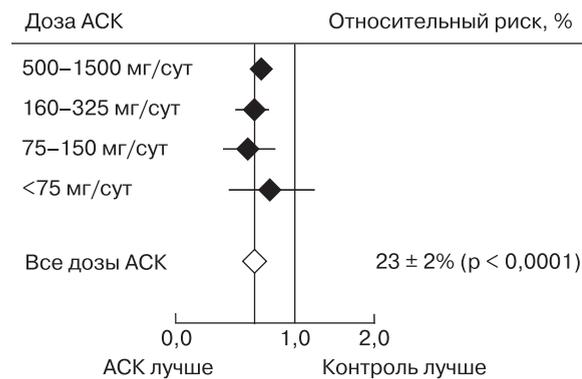
данного фермента является его чрезвычайно высокая чувствительность к действию АСК, которая в десятки раз превышает таковую ЦОГ-2, ответственной за продукцию простаглицлина в эндотелии сосудов. В связи с этим в малых дозах АСК, блокируя только ЦОГ-1 и оставляя интактным другой фермент, вызывает преимущественно снижение продукции тромбоксана А<sub>2</sub>, в то время как уровень простаглицлина, мощного вазодилатора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким [23]. В более же высоких дозах АСК вызывает подавление обоих изоферментов, что, естественно, приводит к одновременному снижению продукции простаглицлина и устранению его благоприятных эффектов на кровяные пластинки и сосудистую стенку (рис. 2).

Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз АСК (1 мг/кг массы тела/сут) у больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии, осуществленный в НИИ неврологии РАМН, показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегабельности тромбоцитов вследствие почти 3-кратного снижения изначальной концентрации тромбоксана А<sub>2</sub> в крови вне зависимости от пола больных и вида ишемического НМК. В исследовании были включены пациенты с ТИА и перенесшие ИИ [24].

У больных с сосудистыми поражениями синтез простаглицлина нарушен из-за дисфункции эндотелия сосудов, и, кроме того, АСК ингибирует этот процесс у них в большей степени, чем у здоровых людей. В 1988 г. Т.К. Lee et al. при изучении действия АСК в дозировках 40, 75, 300 и 600 мг/сут на агрегационные свойства тромбоцитов и содержание эндогенных простаглицлинов у больных с ИИ обнаружили, что оптимальной дозой, оказывающей ингибиторный эффект на тромбоциты и снижение концентрации тромбоксана А<sub>2</sub>, является 75 мг/сут АСК, в то время как большие дозы приводят к одновременному значительному снижению синтеза простаглицлина, а меньшие не обладают значительным антиагрегантным эффектом [25].

В результате метаанализа 11 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований было установлено, что АСК уменьшает риск инсульта в интервале доз от 50 до 1500 мг/сут, причем низший порог эффективной дозы не определен, но, по мнению E.S. Johnson et al., он может быть





**Рис. 3.** Доказательство эффективности различных дозировок АСК [1].

также увеличение частоты возникновения геморрагических инсультов. При этом при использовании АСК в малых дозах вероятность геморрагических осложнений уменьшается: так, в исследовании SAPAT частота развития геморрагического инсульта у леченных (75 мг/сут) и не леченных АСК больных была почти одинаковой [29].

Помимо этого высокие дозы АСК могут вызывать нарушение функций печени и почек (например, развитие интерстициального нефрита), аллергические проявления (как после однократного применения, так и после длительного приема), в редких случаях – угнетение лейкопоза. В последние годы использование АСК довольно часто сопровождается возникновением клинической и лабораторной резистентности, резко ухудшающей антитромботический эффект [30, 31]. В этой связи актуальным является вопрос о поисках путей альтернативного введения препарата.

Одним из возможных способов устранения неблагоприятного действия АСК, в частности, на слизистую ЖКТ является использование различных лекарственных форм с кишечнорастворимой оболочкой (тромбо АСС, кардиАСК, аспирин кардио и др.). В этом ряду особое место занимает комплексный препарат Кардиомагнил. Среди его преимуществ выделим два фактора: а) наличие форм с альтернативной дозировкой – 75 или 150 мг АСК; б) наличие в составе Кардиомагнила антацидного соединения – гидроксида магния (15,20 и 30,39 мг соответственно). Последнее обстоятельство обеспечивает значительную безопасность Кардиомагнила с точки зрения его влияния на слизистую оболочку ЖКТ. Не случайно Кардиомагнил является антиагрегантом первого выбора для пациентов с язвенно-эрозивными поражениями желудка и кишечника. Наш собственный многолетний опыт и данные литературы подтверждают благоприятные свойства Кардиомагнила в контексте возможных осложнений и позволяют рекомендовать данный препарат для широкого применения в клинической практике, в том числе в амбулаторной, у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [32].

Таким образом, высокая эффективность АСК при ишемических цереброваскулярных заболеваниях, особенно с

учетом улучшенного профиля ряда новых форм данного антитромботического препарата (Кардиомагнил и др.), делает его универсальным в плане профилактики и лечения.

### Список литературы

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
2. Catella-Lawson F. et al. // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 1809.
3. Atlas of Atherothrombosis / Ed. by E.J. Topol. London, 2004.
4. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke: the Canadian Cooperative Study Group // N. Engl. J. Med. 1978. V. 299. P. 53.
5. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group // Lancet. 1997. V. 349. P. 1569.
6. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group // Lancet. 1997. V. 349. P. 1641.
7. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
8. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group // N. Engl. J. Med. 1989. V. 321. P. 129.
9. Peto R. et al. // Br. Med. J. (Clin. Res.). 1988. V. 296. P. 313.
10. Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's general practice research framework // Lancet. 1998. V. 351. P. 233.
11. Hansson L. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 1755.
12. Ridker P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1293.
13. Танашян М.М. и др. // Академия неврологии и инсульта. Альманах № 2. М., 2008.
14. Глотова Н.А. Гематовазальные взаимодействия у больных со стенозирующим поражением внутренней сонной артерии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
15. Теленкова Н.Г. Гематовазальные взаимодействия при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне метаболического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
16. Hobson R. et al. // J. Vasc. Surg. 1993. V. 17. P. 257.
17. Engelter S., Lyrer P. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. V. 3. P. CD001458.
18. Fields W.S. et al. // Stroke. 1977. V. 8. P. 301.
19. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики: Краткое руководство для врачей / Под ред. Н.В. Верещагина и др. М., 2002.
20. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results // Circulation. 1991. V. 84. P. 527.
21. Farrell B. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991. V. 54. P. 1044.
22. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group // N. Engl. J. Med. 1991. V. 325. P. 1261.
23. Суслина З.А., Ионова В.Г. // Фармакология и научно-технический прогресс. Ташкент, 1988. С. 15.
24. Суслина З.А., Высоцкая В.Г. // Клин. мед. 1983. № 9. С. 51.
25. Lee T.K. et al. // Stroke. 1988. V. 19. P. 566.
26. Johnson E.S. et al. // Arch. Intern. Med. 1999. V. 159. P. 1248.
27. Albers G.W. // Stroke. 1999. V. 30. P. 2502.
28. Diener H.C. et al.; European Stroke Prevention Study 2 // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 162.
29. Juul-Möller S. et al. // Lancet. 1992. V. 340. P. 1421.
30. Суслина З.А. и др. // Вестн. РАМН. 2011. № 7. С. 3.
31. Суслина З.А. и др. Анти тромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009.
32. Furie K.L. et al. // Stroke. 2011. V. 42. P. 227. ●