

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ПРИ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА

П.С. ЛАГУТА, к.м.н., Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ

Профилактика инсульта остается одной из важнейших медицинских проблем. Ацетилсалициловая кислота (АСК) является единственным антитромботическим препаратом, применяемым с целью первичной и вторичной профилактики атеротромботического инсульта. Серьезным и труднопреодолимым ограничением к проведению активной антитромботической терапии при ишемическом инсульте является риск развития геморрагических осложнений, прежде всего внутричерепных кровоизлияний. При первичной профилактике инсульта у лиц без клинических проявлений атеросклероза особенно важно соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от назначения АСК. Комбинация АСК с другими антитромбоцитарными препаратами (дипиридамолом, клопидогрелом) может принести дополнительную пользу у некоторых больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ацетилсалициловая кислота, инсульт, первичная профилактика, вторичная профилактика

Инсульт остается одной из основных причин смерти и приобретенной нетрудоспособности во всем мире, занимая по этим показателям второе и первое место соответственно. Частота инсульта за последние 4 десятилетия заметно снизилась (на 42%) в экономически развитых странах мира и повысилась более чем на 100% в мало-развитых и развивающихся странах, на долю которых в настоящее время приходится более 85% всех случаев смерти от инсульта [1]. В России ежегодно около 450 000 человек переносят инсульт, при этом смертность от данного заболевания остается одной из самых высоких в мире, в несколько раз превышает аналогичную в США и Западной Европе [2]. Треть больных с инсультом умирает в острый период, и еще 12–15% — к концу первого го-

да. Инсульт является и важнейшей медико-социальной проблемой: 26% больных остаются до конца жизни глубокими инвалидами, 46% имеют когнитивные нарушения и только около 10–20% возвращаются к трудовой деятельности [3].

Важно отметить, что часто перенесенный инсульт представляет собой первый и единственный эпизод. Так, в США ежегодно из 795 000 регистрируемых случаев инсульта более 610 000 (76%) являются первичными [3]. Необходимость предотвращения именно первого эпизода, который часто приводит к фатальному исходу или к стойкой инвалидизации либо требует проведения интенсивного и дорогостоящего медикаментозного лечения, представляется более чем очевидной. Международное исследование InterStroke, проведенное в 22

странах мира, выявило 10 потенциально модифицируемых факторов риска, совместно ассоциированных с 90%-ным риском инсульта [4]. Коррекция таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, сахарный диабет (СД), гиперлипидемия, малоподвижный образ жизни, алкоголизм, стресс, депрессия, остается важным направлением как первичной, так и вторичной профилактики инсульта. Внедрение в клиническую практику ведения больных с инсультом антитромботических препаратов позволило добиться определенных успехов в профилактике и лечении данного заболевания за последние десятилетия. Инсульт не является однородным заболеванием. В 80% случаев инсульт носит ишемический характер вследствие окклюзии приносящей артерии и в 20% геморрагический (интрацеребральный или субарахноидальный) — из-за ее разрыва. Очевидно, что назначение антитромботических препаратов показано только при ишемическом инсульте, однако риск внутричерепных кровоизлияний служит одним из основных препятствий к проведению данной терапии. Выбор антитромботических препаратов определяется вероятной причиной развития ишемического инсульта — атеротромбозом или эмболией (как правило, вследствие наличия мерцательной аритмии). При эмбологенной природе инсульта безусловное предпочтение отдается оральным антикоагулянтам, в то время как назначение антитромботических препаратов показано при атеротромбозе. АСК (ацетилсалициловая кислота) на сегодняшний день остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами. В этом обзоре хотелось бы обсудить как вопросы применения АСК при вторичной профила-

ктике инсульта, так и целесообразность его назначения при первичной профилактике у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

АСК — единственный из антитромботических препаратов, который изучался в крупномасштабных исследованиях по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В 2009 г. Международной группой по изучению испытаний антитромботических препаратов был проведен метаанализ, в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [5]. Для анализа было отобрано шесть крупных контролируемых исследований по первичной профилактике, включивших 95 000 пациентов низкого/среднего риска развития сосудистых осложнений (Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial, Hypertension Optimal Treatment Study, Primary Prevention Project, Women's Health Study) [6–11]. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших инфаркт миокарда — ИМ, 10 — инсульт/транзиторную ишемическую атаку — ТИА), и они охватывали 17 000 больных высокого риска. Снижение риска сосудистых событий на терапии АСК в исследованиях по первичной профилактике составило 12%, что было достоверно ($p = 0,0001$) (табл. 1). Однако в абсолютных цифрах эта разница выглядела следующим образом: 1 671 событие у принимавших АСК (0,51% в год) против 1 883 событий в группе контроля (0,57% в год). Для сравнения: в исследованиях по вторичной профилактике 19%-ное снижение риска сосудистых событий на фоне применения АСК сопровождалось разницей в абсолютных значениях 6,7% и 8,2%

ТАБЛИЦА 1. Сравнение относительного и абсолютного эффекта АСК в исследованиях по первичной и вторичной профилактике [5]

	Количество событий (АСК vs контроль)		Отношение рисков (АСК vs контроль)		Разница абсолютного риска (% в год)	
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
Основные коронарные события	934 vs 1 115	995 vs 1 214	0,82	0,80	-0,06	-1,00
Нефатальный ИМ	596 vs 756	357 vs 505	0,77	0,69	-0,05	-0,66
Смерть от ИБС	372 vs 393	614 vs 696	0,95	0,87	-0,01	-0,34
Инсульт	655 vs 682	480 vs 580	0,95	0,81	-0,01	-0,46
Геморрагический	116 vs 89	36 vs 19	1,32	1,67	0,01	-
Ишемический	317 vs 367	140 vs 176	0,86	0,78	-0,02	-
Неизвестной этиологии	222 vs 226	304 vs 385	0,97	0,77	-0,001	-
Сосудистая смерть	619 vs 637	825 vs 896	0,97	0,91	-0,01	-0,29
Все сосудистые события	1 671 vs 1 883 0,51 vs 0,57% в год	1 505 vs 1 801 6,7 vs 8,2% в год	0,88	0,81	-0,07	-1,49
Большие экстракраниальные кровотечения	335 vs 219	23 vs 6	1,54	2,69	0,03	-

($p < 0,0001$) в год среди получавших и не получавших препарат.

В исследованиях по первичной профилактике уменьшение числа основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть) на терапии АСК достигалось, прежде всего, за счет снижения нефатального ИМ (табл. 1). В то же время в исследованиях по вторичной профилактике назначение АСК снижало сосудистую смертность на 9% ($p = 0,06$), а общую на 10% ($p = 0,02$).

АСК достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14% в исследованиях по первичной профилактике. В то же время в исследова-

ниях по вторичной профилактике применение АСК позволило значимо уменьшить не только количество ишемических инсультов на 22%, но и общее число инсультов на 19%. Большинство инсультов (84%) в исследованиях по вторичной профилактике отмечались у больных с инсультами или ТИА в анамнезе. Геморрагических инсультов было несколько больше на терапии АСК в исследованиях как по первичной, так и по вторичной профилактике, однако общее их количество было невелико: 116 vs 89 ($p = 0,05$) и 36 vs 19 ($p = 0,07$) соответственно.

В данном метаанализе впервые была проведена оценка риска развития сосудистых осложнений и больших кровотечений среди уча-

стников исследований по первичной профилактике. Наличие каждого из следующих факторов: возраста (на декаду), мужского пола, СД, курения, повышения среднего АД (на 20 мм рт. ст.) — ассоциировалось с увеличением не только риска развития коронарных событий, но и риска геморрагических осложнений (табл. 2).

В 2012 г. были опубликованы результаты другого крупного метаанализа [12], посвященного первичной профилактике сердечно-сосудистых событий АСК, включившего, помимо шести уже упомянутых крупных контролируемых исследований по первичной профилактике [6–11], данные еще трех более поздних исследований (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial, Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [13–15] — всего более 100 000 пациентов. Как и в предыдущем метаанализе, наблюдалось достоверное уменьшение числа сердечно-сосудистых событий на терапии АСК (-10%), которое было достигнуто, прежде всего, за счет снижения нефатального ИМ (-20%). Не было отмечено значимого влияния на частоту фатальных ИМ, инсультов, общую и сердечно-сосудистую смертность. На фоне приема АСК было отмечено увеличение как общего числа (отношение рисков — ОР = 1,7), так и количества «нетривиальных» (больших, жизнеопасных, требующих госпитализации, проведения гемотрансфузии, фатальных, церебральных) кровотечений (ОР = 1,3). При анализе подгрупп наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых событий на терапии АСК было отмечено в «старшей» возрастной группе, в то время как риск «нетривиальных» кровотечений был несколько выше у более молодых пациентов и при более высоком уровне систолического АД.

American Heart Association/American Stroke Association рекомендует прием АСК с целью

первичной профилактики сердечно-сосудистых событий (неспецифично для инсульта) пациентам достаточно высокого риска (при 10-летнем риске >10%), в том случае если ожидаемая польза превышает риск, ассоциированный с данной терапией [16].

Следует отметить, что представленные исследования по первичной профилактике значительно отличались друг от друга по критериям включения, демографическим характеристикам, количеству участников, риску развития сосудистых событий в группе контроля, используемым дозам АСК и прочим показателям, что, вероятно, объясняет некоторые расхождения их результатов и нивелирование части данных при суммации во время метаанализов. Учитывая эти отличия, проводилась отдельная оценка эффективности назначения АСК при первичной профилактике у различных групп высокого риска.

У больных СД риск развития сердечно-сосудистых событий в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции. Смертность в возрастной группе старше 65 лет в 68% случаев связана с ИБС, а в 15% — с инсультом [17]. Однако, как показали результаты метаанализа исследований по первичной профилактике [5], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, эффект АСК на основные сосудистые события не отличался в зависимости от наличия или отсутствия СД. В 2010 г. были опубликованы результаты отдельного метаанализа [18], включившего пациентов с СД из шести известных исследований по первичной профилактике [6–11], а также из трех специально организованных наблюдений (Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study, Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) [13, 14, 19]. Назначение АСК приводило к сни-

ТАБЛИЦА 2. Отношение рисков развития сосудистых и геморрагических осложнений с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях по первичной профилактике [5]

	Основные коронарные события	Ишемический инсульт	Геморрагический инсульт	Большие экстракраниальные кровотечения
Возраст (на декаду)	1,84	2,46	1,59	2,15
Мужской пол	2,43	1,44	1,11	1,99
Сахарный диабет	2,66	2,06	1,74	1,55
Курение	2,05	2,00	2,18	1,56
Среднее АД (на 20 мм рт. ст.)	1,73	2,00	2,18	1,32
Общий холестерин (на 1 ммоль/л)	1,18	1,02	0,9	0,99
Индекс массы тела (на 5 кг/м ²)	1,09	1,06	0,85	1,24

жению риска развития фатального и нефатального ИМ в среднем на 9%, а инсульта на 15%, что, однако, не было статистически значимо. Возможным объяснением полученных данных является то, что пациенты с СД представляют собой особую когорту больных, а не просто одну из групп высокого риска развития сосудистых осложнений. При СД наблюдается выраженное нарушение функции эндотелия и активация процессов тромбообразования осуществляется посредством множества сложных механизмов, не связанных с основным фармакологическим действием АСК — ингибированием образования тромбосана А₂. По-видимому, с этим может быть связана ограниченная эффективность АСК у данных больных.

Кроме того, как показали результаты метаанализа [5], организованного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов, риск больших кровотечений, в основном ЖКК, у больных СД на 55% выше, при том что в исследования по первичной профилактике не включались пациенты с язвенным анамнезом (табл. 2).

Американская диабетическая ассоциация рекомендует прием АСК в дозе 75–162 мг/сут в целях первичной профилактики больным СД 1- и 2-го типов, чей 10-летний риск >10%, что включает большинство женщин и мужчин ≥50 лет при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска (курение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, АГ, гиперлипидемия, альбуминурия), при отсутствии повышенного риска кровотечений. Прием АСК возможен у пациентов среднего риска (10-летний риск 5–10%) — возраст <50 лет и наличие одного дополнительного фактора риска и не рекомендован при низком риске сосудистых событий (10-летний риск <5%) [20]. American Heart Association/American Stroke Association не рекомендует прием АСК с целью первичной профилактики инсульта больным СД при отсутствии у них других сердечно-сосудистых факторов риска [16].

Больные с периферическим атеросклерозом (симптоматическим или бессимптомным) представляют собой группу повышенного риска развития сосудистых осложнений. Смерт-

ность от ИМ и инсульта на протяжении 10 лет наблюдения у таких пациентов в 6 раз выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции [21]. В исследовании Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study оценивалось влияние АСК и антиоксидантов на фатальные и нефатальные сосудистые события у 1 276 больных СД 1- и 2-го типов и бессимптомным периферическим атеросклерозом (плече-лодыжечный индекс $\leq 0,99$) на протяжении 6,7 лет наблюдения [14]. Не было отмечено достоверного влияния АСК на первичную конечную точку (смерть от ИМ или инсульта, нефатальные ИМ и инсульт, ампутация вследствие критической ишемии нижней конечности): ОР = 0,98, смерть от ИМ или инсульта — ОР 1,23, нефатальный ИМ — ОР 0,98, нефатальный инсульт ОР = 0,71. Риск ЖКК также значимо не увеличивался. Аналогичное исследование (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) было проведено у лиц с бессимптомным периферическим атеросклерозом, но без СД [15]. В нем участвовало 3 350 пациентов с плече-лодыжечным индексом $\leq 0,95$, не имевших клинических проявлений какого-либо сердечно-сосудистого заболевания, продолжительность наблюдения составила 8,2 года. Оценивалась первичная конечная точка: количество фатальных и нефатальных коронарных событий, а также случаев инсульта и потребности в реваскуляризации. Вторичная конечная точка определялась путем суммации первичной с появлением клинических признаков стенокардии, перемежающейся хромоты, ТИА. За время наблюдения было отмечено 357 первичных конечных точек: 13,7 на 1000 пациентов-лет у получавших АСК и 13,3 на 1000 пациентов-лет — плацебо, без статистической разницы. Количество вторичных конечных точек было практически одинаковым в обеих группах. Большие кровотечения, потребовавшие госпитализации, были отмечены

среди 34 (2%) и 20 (1,2%) пациентов, получавших и не получавших АСК соответственно. Возможным объяснением полученных результатов, по мнению авторов исследования, является большее значение АДФ-индуцированного пути активации тромбоцитов, а не тромбоксан А₂-зависимого у лиц с периферическим атеросклерозом, о чем косвенно свидетельствуют результаты исследования CAPRIE, показавшего наибольшее преимущество клопидогрела перед АСК именно у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПАНК) [22].

American Heart Association/American Stroke Association не рекомендует прием АСК с целью первичной профилактики инсульта больным СД и бессимптомным периферическим атеросклерозом (плече-лодыжечный индекс $\leq 0,99$) [16].

Первичная профилактика сердечно-сосудистых событий в одинаковой степени актуальна как для мужчин, так и для женщин. Сердечно-сосудистая смертность остается ведущей среди других причин смерти у женщин в развитых странах [37]. Согласно данным эпидемиологических исследований, соотношение перенесенных инсультов к ИМ у женщин выше, чем у мужчин [38]. Однако в крупных исследованиях по первичной профилактике в основном принимали участие мужчины [6–10] и только небольшое количество женщин, и долгое время эффективность АСК в целях первичной профилактики была изучена только у мужчин, в то время как для женщин доказательств пользы от применения АСК получено не было. Women's Health Study было единственным крупным рандомизированным исследованием, результаты которого позволили оценить возможности первичной профилактики сосудистых событий у женщин [11]. В исследовании приняло участие почти 40 000 практически здоровых женщин в возрасте ≥ 45

лет, которым назначались АСК в дозе 100 мг через день или плацебо на протяжении 10 лет наблюдения. У принимавших АСК отмечалось снижение частоты первичной конечной точки (нефатальные ИМ и инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) на 9%, $p = 0,13$. При этом важно отметить, что назначение АСК приводило к снижению риска развития первого инсульта на 17% ($p = 0,04$), в основном за счет ишемического — 24% ($p = 0,009$), а ТИА на 22% ($p = 0,01$). Достоверное снижение риска инсульта было отмечено в различных подгруппах: с АГ, гиперлипидемией, СД, с 10-летним риском сосудистых событий $\geq 10\%$. Не было выявлено значимого увеличения числа геморрагических инсультов. Количество ЖКК, потребовавших гемотрансфузии, было достоверно больше у принимавших АСК — ОР 1,4. Применение АСК было особенно эффективным у женщин ≥ 65 лет и приводило к статистически значимому снижению риска основных сердечно-сосудистых событий на 26%, ишемического инсульта на 30%, ИМ на 34%. Интересно отметить, что подгруппу ≥ 65 лет составляли только около 10% от принявших участие в исследовании женщин ($n = 4\ 097$), но на ее долю приходилось не менее трети всех сосудистых событий.

American Heart Association/American Stroke Association рекомендует прием АСК в дозе 81 мг ежедневно или 100 мг через день с целью первичной профилактики инсульта женщинам, включая больных СД, имеющим достаточно высокий риск сосудистых событий, чтобы ожидаемая польза по их предотвращению превышала риск, ассоциированный с данной терапией [16].

Одной из основных задач исследования Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) была оценка эффективности и безопасности применения АСК в условиях подобранной гипотензивной терапии [9]. В исследование было вклю-

чено 18 790 больных с АГ со значениями диастолического АД от 100 до 115 мм рт. ст. (ДАД) в возрасте от 50 до 80 лет, которым проводилась терапия фелодипином и при необходимости другими гипотензивными препаратами. Кроме того, все пациенты были рандомизированы к приему АСК 75 мг/сут или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,8 лет. Назначение АСК уменьшало риск развития ИМ на 36%, а общее число сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15%. Самая низкая частота сердечно-сосудистых событий отмечалась при достижении среднего ДАД — 82,6 мм рт. ст., а самый низкий риск сердечно-сосудистой смертности при уровне ДАД — 86,5 мм рт. ст. В исследовании HOT также были определены подгруппы с наибольшим эффектом от терапии АСК. Так, у больных СД частота сердечно-сосудистых событий на терапии АСК снизилась на 51% при достижении ДАД ≤ 80 мм рт. ст. в сравнении с группой с целевыми показателем ДАД ≤ 90 . Среди пациентов с хронической почечной недостаточностью — ХПН (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²) снижение риска инсульта составило 79%, сердечно-сосудистой смертности — 64%, а общей смертности — 49% [23]. Больных ХПН (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) было крайне мало, и оценить эффект АСК у них не удалось. В исследовании HOT не было отмечено значимого увеличения числа геморрагических инсультов на терапии АСК, однако количество нефатальных больших, а также малых кровотечений было в 1,8 раза больше [9]. Следует отметить, что во всех подгруппах больных, как с более высоким исходным риском сердечно-сосудистых осложнений, так и с низким, количество геморрагических осложнений было одинаковым и составляло от 1,0 до 1,4 кровотечений на 1 000 пациентов-лет.

Европейское общество кардиологов и Европейское общество по артериальной гипертензии рекомендовали прием малых доз АСК

больным АГ с анамнезом сердечно-сосудистых событий. При первичной профилактике АСК целесообразно назначать у больных АГ с нарушением функции почек или с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Назначение АСК возможно только в условиях хорошо подобранной гипотензивной терапии [24]. American Heart Association/American Stroke Association рекомендует прием АСК с целью первичной профилактики инсульта больным ХПН (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²). Эти рекомендации не применимы для пациентов (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) [16].

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Ежегодный риск повторного инсульта у больных, перенесших инсульт или ТИА в анамнезе, составляет в среднем 3–4% [25]. По результатам метаанализа, проведенного Международной группой по изучению испытаний антитромбоцитарных препаратов в 2002 г., назначение антиагрегантов (в основном АСК) при вторичной профилактике у различных пациентов высокого риска снижает суммарный риск развития сосудистых событий на 25%, нефатального ИМ на 34%, нефатального инсульта на 25%, сосудистой смерти на 15% [26]. В настоящее время для вторичной профилактики инсульта применяются АСК, клопидогрел, комбинации дипиридамола с АСК и клопидогрела с АСК.

Эффективность АСК при вторичной профилактике инсульта подтверждена в многочисленных контролируемых исследованиях. Как видно из представленных данных в таблице 3, назначение АСК 1000 больным с инсультом или ТИА в анамнезе на протяжении 2 лет позволяет предотвратить развитие пяти случаев смерти, 25 нефатальных повторных инсультов, 6 нефатальных ИМ при риске возникновения 7 нефатальных больших экстракраниаль-

ных кровотечений [5]. Соотношение ожидаемой пользы и возможного риска ясно свидетельствует о предпочтении приема АСК с целью вторичной профилактики инсульта. Доказательства одинаковой эффективности отмечены для широкого диапазона доз АСК от 50 до 1500 мг/сут. Однако, учитывая ограниченное число исследований, где применялась доза АСК < 75 мг, а также повышение риска геморрагических осложнений при дозах АСК > 100 мг, рекомендуемой для вторичной профилактики инсульта является доза АСК 75–100 мг/сут. [27].

АСК сравнивалась с **клопидогрелом** в исследовании CAPRIE у более чем 19 000 пациентов высокого риска. Ежегодный риск ИМ, инсульта, сосудистой смерти составлял 5,32% vs 5,83% (p = 0,043) среди принимавших клопидогрел в сравнении с АСК. Однако при анализе подгрупп было установлено, что наибольшее снижение риска сосудистых событий среди получавших клопидогрел было выявлено у больных с АПАНК — 23,8%, тогда как в подгруппе перенесших инсульт достоверной разницы в сравнении с АСК отмечено не было — 7,3% (p = 0,26) [22].

Комбинация дипиридамола с АСК у больных, перенесших инсульт или ТИА, изучалась в 4 крупных рандомизированных исследованиях [28–31]. Было отмечено, что данная комбинация по крайней мере не менее эффективна, чем монотерапия АСК, но хуже переносится больными. Кроме того, данная комбинация не изучалась у больных ИБС.

В исследование ESPS-2 [29] было включено 6 602 больных, перенесших инсульт или ТИА, которые были рандомизированы к приему 4 вариантов терапии: АСК 25 мг x 2 р/сут, дипиридамол 400 мг/сут, комбинации дипиридамол 400 мг и АСК 25 мг x 2 р/сут. Следует отметить, что в данном и в последующих исследованиях дипиридамол использовался в форме с

ТАБЛИЦА 3. Эффект терапии АСК в исследованиях по вторичной профилактике у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА в анамнезе [5]

События	Количество участников/ исследований	Отношение рисков	Ожидаемый абсолютный эффект на протяжении двух лет наблюдения	
			Риск без АСК	Изменение риска с АСК
Общая смертность	9 469/11	0,91	55 на 1 000	-5 на 1 000
Нефатальный повторный инсульт (ишемический и геморрагический)	10 126/11	0,81	130 на 1 000	-25 на 1 000
Нефатальный ИМ	10 126/11	0,69	18 на 1 000	-6 на 1 000
Нефатальные большие экстракраниальные кровотечения	10 126/11	2,69	4 на 1 000	+ 7 на 1 000

медленным высвобождением, отличающейся более высокой биодоступностью. В сравнении с плацебо риск повторного инсульта при монотерапии АСК был ниже на 18% ($p = 0,013$), при монотерапии дипиридамолом — на 16% ($p = 0,04$) и на 37% ($p < 0,001$) при комбинированной терапии. Назначение дипиридамола с АСК в сравнении с монотерапией АСК приводило к дальнейшему снижению риска инсульта еще на 23%, $p = 0,006$. К недостаткам данного исследования относится достаточно низкая доза АСК.

Исследование PROfESS [31] сравнивало комбинацию дипиридамола и АСК с клопидогрелом у более чем 20 000 пациентов, перенесших инсульт или ТИА; период наблюдения продолжался 2,5 года. Частота повторных инсультов была практически одинаковой и составляла 8,8% в группе клопидогрела и 9,0% у получавших комбинированную терапию. Также не было отмечено достоверной разницы по влиянию на общую смертность и нефатальный ИМ. Больших кровотечений, особенно ЖКК, было больше в группе комбинированной

терапии: 4,1% vs 3,8% — клопидогрел, $p = 0,06$. Также побочных явлений, потребовавших прекращения приема, было больше в группе комбинированной терапии в сравнении с клопидогрелом: 16,4 vs 10,6% соответственно.

Эффективность и безопасность комбинации клопидогрела с АСК в сравнении с клопидогрелом изучалась в исследовании MATCH у 7 599 больных, перенесших инсульт или ТИА и имевших по крайней мере один дополнительный сосудистый фактор риска [32]. После 18 месяцев наблюдения не было отмечено существенной разницы по влиянию на общую смертность, количество повторных инсультов (фатальных и нефатальных), ИМ, однако комбинированная терапия ассоциировалась с существенным увеличением числа больших нефатальных экстракраниальных кровотечений в 2,55 раза.

В исследовании CHARISMA [33], включившем 15 603 пациента, сравнивалась комбинация клопидогрела и АСК с монотерапией АСК у лиц с наличием сердечно-сосудистых заболеваний или имеющих факторы риска их возникнове-

ния. После 28 месяцев наблюдения первичная конечная точка (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) была отмечена у 6,8% принимавших комбинированную терапию в сравнении с 7,3% у получавших АСК, $p = 0,22$. Среди перенесших инсульт или ТИА также не было отмечено успехов комбинированной терапии, лишь увеличение риска кровотечений. В исследовании SPS3 сравнивалась комбинация клопидогрела с АСК 325 мг с монотерапией АСК 325 мг у 3 026 пациентов, перенесших лакунарный инсульт, подтвержденный данными МРТ. Количество повторных инсультов (ишемических или геморрагических) составляло 2,7% в год в группе АСК и 2,5% в группе комбинированной терапии. При этом общая смертность, а также риск больших кровотечений, особенно ЖКК, был достоверно выше у принимавших комбинированную терапию.

Комбинация клопидогрела с АСК сравнивалась с монотерапией АСК у больных с «малым» неинвалидизирующим ишемическим инсультом или ТИА в остром периоде заболевания. В исследовании CHANCE [34] включались лица ≥ 40 лет с симптомами заболевания, возникшими в пределах 24 часов. Все пациенты в 1-й день получали АСК в дозах от 75 до 300 мг (по усмотрению лечащих врачей). Рандомизированные в группу комбинированной терапии получали АСК в дозе 75 мг/сут со 2-го по 21-й день, клопидогрел 300 мг в 1-й день, далее по 75 мг со 2-го по 90-й день. Пациенты, рандомизированные в группу АСК, получали препарат в дозе 75 мг/сут со 2-го по 90-й день. Частота первичной конечной точки (ишемический и геморрагический инсульт) составляла 8,6% в группе комбинированной терапии vs 11,7% в группе АСК ($OR = 0,68$) без существенной разницы в риске геморрагических осложнений.

Если польза от назначения **оральных антикоагулянтов** в целях профилактики эмбо-

логенного инсульта у больных мерцательной аритмией в настоящее время бесспорна, то их эффективность и безопасность при некардиоэмболическом ишемическом инсульте или ТИА вызывает сомнения. Результаты последнего крупного метаанализа 8 исследований [35], включивших 5 762 больных, принимавших антагонисты витамина К в сравнении с антитромбоцитарными препаратами, не выявили значимого снижения риска сосудистых событий при среднем уровне антикоагуляции $OR = 0,8$ или при высоком $OR = 1,2$. Кроме того, назначение антагонистов витамина К ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений в 1,93–9 раз при средне-высоком уровне антикоагуляции (МНО 2–4,5) в сравнении с антитромбоцитарной терапией. Новые пероральные антикоагулянты не изучались у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА.

American Heart Association/American Stroke Association рекомендует применение антитромбоцитарных препаратов, а не оральных антикоагулянтов в целях вторичной профилактики инсульта у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА. АСК в дозе 50–325 мг или комбинация АСК 25 мг/дипиридамола 200 мг х 2 раза в день (в форме с медленным высвобождением) рекомендуется в качестве иницилирующей терапии у больных после ишемического инсульта или ТИА в целях вторичной профилактики инсульта. Монотерапия клопидогрелом может быть признана разумной альтернативой монотерапии АСК или его комбинации с дипиридамолом при вторичной профилактике инсульта. (Эта рекомендация применима и у пациентов с непереносимостью АСК.) Выбор антитромбоцитарной терапии при вторичной профилактике инсульта должен быть индивидуализирован на основании имеющихся у пациента факторов риска, знания переносимости и эф-

фективности используемых препаратов (с учетом их стоимости), а также других клинических характеристик. Комбинация клопидогрела с АСК может быть назначена в качестве иницилирующей терапии в течение 24 часов у больных с «малым» ишемическим инсультом или ТИА и продолжена на протяжении 21 дня. Длительное применение комбинации клопидогрела с АСК увеличивает риск геморрагических осложнений в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов и не рекомендована для долговременной вторичной профилактики у больных, перенесших ишемический инсульт или ТИА [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсульт является одним из наиболее опасных клинических проявлений атеротромбоза, часто приводящих к смерти или стойкой утрате трудоспособности. Практика применения антитромбоцитарных препаратов, и прежде всего АСК, привела к определенным положительным результатам в первичной и вторичной профилактике данного заболевания. Наиболее сложным и труднопреодолимым препятствием к проведению активной антитромбоцитарной терапии при ишемическом инсульте остается повышенный риск развития геморрагических осложнений, особенно внутричерепных кровоизлияний. АСК, а также ее комбинация с дипиридамолом рекомендуются в качестве иницилирующей терапии у больных после ишемического инсульта или ТИА в целях вторичной профилактики. Появились предположения о целесообразности комбинации АСК с клопидогрелом в остром и подостром периодах при малых неинвалидизирующих формах ишемического инсульта и ТИА, однако доказательств пользы такой терапии при длительном применении нет.

АСК — единственный из антитромбоцитарных препаратов, который в настоящее время используется в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При ее назначении лицам без клинических проявлений атеросклероза необходимо соотносить предполагаемую пользу и возможный риск от проведения подобной терапии. В ряде случаев у пациентов низкого-среднего риска достаточно коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска. Однако при высоком риске сосудистых осложнений (при 10-летнем риске >10%) назначение АСК считается вполне оправданным. Появились новые рекомендации о целесообразности применения АСК с целью первичной профилактики инсульта у больных ХПН (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²). В рамках рекомендаций по первичной профилактике обсуждается антинеопластический эффект АСК, проявляющийся после ≥ 5-летнего срока терапии.

Необходимость проведения длительной антитромбоцитарной терапии диктует вопросы относительно ее безопасности. Существует несколько подходов, позволяющих существенно уменьшить частоту развития побочных действий и обеспечить длительный прием АСК. Прежде всего, это назначение препарата в минимальной дозе, в том числе и при использовании его в комбинациях с другими антиагрегантами. В настоящее время достаточной для длительного применения у пациентов высокого риска сосудистых осложнений признана доза АСК 75—100 мг/сут. Другой важной задачей обеспечения долговременности терапии АСК является применение ее более безопасных форм. Хорошо известно, что наиболее частой причиной прекращения приема АСК является аспирин-индуцированная гастропатия, возникающая вследствие раздражающего влияния препарата на слизистую оболочку желудка при его непосредственном контакте, что может проявляться различными ощущениями дис-

комфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т. п. Применение таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержимое которых высвобождается в тонкой кишке, не повреждая, таким образом, слизистую оболочку желудка, позволяет значительно улучшить субъективную переносимость препарата. Отмечаемое при этом замедление антитромбоцитарного эффекта не имеет су-

щественного значения при длительном приеме АСК. Препарат Тромбо АСС (Lannacher, Австрия), выпускаемый в удобной форме: таблетки по 50 и 100 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, уже давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себе при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.



ИСТОЧНИКИ

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 355-369.
2. Kathleen Strong K, Mathers C, Ruth Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 182-187.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129: 28-292.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010, 376: 112-123.
5. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-60.
6. 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, 321: 129-35.
7. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br. Med. J.*, 1988, 296: 313-6.
8. Thrombosis prevention trial: randomised 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, 351: 233-41.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1988, 351: 1766-62.
10. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*, 2001, 357: 89-95.
11. Ridker P, Cook N, Min Lee L et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352.
12. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R et al. Effect of aspirin on vascular and non-vascular outcomes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172(3): 209-16.
13. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300(18): 2134-41.
14. Belch J, MacCuish A, Campbell et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br. Med. J.*, 2008, 337: a1840.
15. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303(9): 841-8.
16. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 3754-3832.

17. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.
18. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in people with diabetes. *Circulation*, 2010, 121: 2694-2701.
19. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA*, 1992, 268: 1292-1300.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2016. *Diabetes Care*, 2016, 39(s1): 56-57.
21. Criqui MH, Langer RD, Frontek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326: 381-6.
22. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348: 1329-39.
23. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 56: 956-65.
24. Mancia G, Robert Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2013, 34: 2159-2219.
25. Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T et al. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*, 2006, 66: 641-646.
26. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.*, 2002, 324: 71-86.
27. Lansberg MG, O Donnell MJ, Khatri P et al. Antithrombotic and Thrombolytic therapy for ischemic stroke. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence — based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2): 601-636.
28. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study: principal endpoints. *Lancet*, 1987, 2: 1351-1354.
29. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.*, 1996, 143: 1-13.
30. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1665-1673.
31. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D et al. for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359: 1238-1251.
32. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM et al. MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after ischemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331-337.
33. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354: 1706-1717.
34. Wang Y, Zhao X, Liu L et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369: 11-19.
35. De Schryver EL, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ. Vitamin K antagonists versus antiplatelet therapy after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012, 9: CD001342.
36. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the Prevention of Stroke in patients with stroke and transient ischaemic attack. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 2160-2236.
37. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. AHA Guidelines. *Circulation*, 2004, 109: 672-93.
38. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007, Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.