

Архипов М. В.

ФГБОУ ВО «УГМУ» МЗ РФ, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

ВЫБОР АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, стабильная стенокардия, кишечнорастворимая, форма, переносимость

Ссылка для цитирования: Архипов М. В. Выбор антитромбоцитарной терапии у пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2018;58(С1):36–41

РЕЗЮМЕ

История открытия и применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) насчитывает более 120 лет. Открытая в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства на сегодняшний день АСК наиболее широко используется для профилактики осложнений атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий. Несмотря на большое количество исследований, проведенных с АСК у пациентов для первичной и вторичной профилактики ССЗ, в практике остается целый ряд нерешенных вопросов: выбор дозы препарата из диапазона рекомендуемых, продолжительность антитромботической терапии, диагностика и терапия резистентности к АСК, а также проблема профилактики желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии АСК.

Arkhipov M. V.

Ural State Medical University, Repina str. 3, Ekaterinburg 620028

SELECTION OF ANTIPLATELET THERAPY FOR PATIENTS WITH STABLE ANGINA

Keywords: acetylsalicylic acid, stable angina, enterosoluble form, tolerability

For citation: Arkhipov M. V. Selection of antiplatelet therapy for patients with stable angina. *Kardiologia*. 2018;58(S1):36–00

SUMMARY

Acetylsalicylic acid (ASA) has a 120-years long history. First ASA was used as an antipyretic and anesthetic medicine, nowadays it is widely prescribed to patients with coronary arteries disease as antithrombotic cure for prevention of major adverse clinical events (MACE). Though there are a lot of trials about usage of ASA for first and secondary MACE prevention still there are unmet clinical needs – dosage choice, the therapy length, diagnostic and management of ASA resistance, and also the prophylaxis of gastro-enteric hemorrhages.

Аспирин является краеугольным камнем в фармакологической профилактике артериального тромбоза [1]. Большинство рекомендаций гласят, что у пациентов со стабильной стенокардией показана терапия АСК неопределенно долго при самом высоком классе рекомендаций и уровне доказательности – 1А [1–3]. Однако в последнее время все чаще возникает вопрос о целесообразности неопределенно длительного применения АСК у пациентов со стабильной стенокардией¹. Так, согласно Российским рекомендациям по ведению пациентов с ХСН (2016), которая часто сопутствует ИБС, терапия АСК может быть рассмотрена лишь у пациентов, перенесших ОКС не более 8 недель назад и подвергну-

тых процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия (ПВ, В) в связи с отсутствием влияния на прогноз, а также нивелированием эффектов препаратов, влияющих на основные средства лечения ХСН [4]. Также длительная терапия может вызывать целый ряд проблем – желудочно-кишечные нарушения, бронхиальную астму, подагру и др.

Основной антиагрегантного действия АСК, принимаемой в дозах, используемых в кардиологии для вторичной профилактики ССЗ (40–325 мг), является ее способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), блокируя таким образом каскад превращения арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксан

¹ – Paul M. Ridker, MD, MPH; John G. F. Cleland, MD Aspirin Advocate vs Skeptic: Any Common Ground? <http://www.medscape.com/viewarticle/833672>

A2 (ТхА2) – мощный индуктор тромбоцитарной активности [5]. В настоящее время наиболее часто используемыми дозами АСК в РФ являются 75 и 100 мг, что обосновано рекомендуемым диапазоном доз в современных кардиологических руководствах по ведению пациентов. Однако прямого сравнения эффективности и безопасности этих доз в рандомизированных клинических исследованиях не проводилось.

Первоначально считалось, что дозы более 500 мг могут иметь некоторые преимущества перед более низкими дозами [6]. Тем не менее эта точка зрения не получила подтверждения. Так, в 2002 году Antithrombotic Trialists' Collaboration проанализировали 287 исследований с включением 135 тыс. пациентов и пришли к выводу, что применение АСК в диапазоне доз 75–150 мг, по крайней мере, столь же эффективно, как и 325 мг, в то время как эффективность доз менее 75 мг вызывает сомнения [7, 8].

Попытка сравнения безопасности различных доз АСК была проведена в опубликованном в 2005 году мета-анализе, включавшем результаты применения препарата у 192036 пациентов из 31 рандомизированного исследования. Согласно выводам данного исследования статистически значимых различий в количестве больших кровотечений между дозами АСК <100 мг и 100–200 мг не было установлено, но при этом выявлена разница в случае учета всех кровотечений – минимальное количество всех кровотечений было определено в группе <100 мг [9]. Вместе с тем в 2005 году в том же журнале был опубликован комментарий Matt Fisher и Volker Knappertz, который поставил под сомнение саму методику данного мета-анализа и, соответственно, правомерность его результатов [10]. Кроме того, результаты исследования Primary Prevention Project (PPP), вошедшего в мета-анализ, учитывались в группе принимавших АСК в дозе <100 мг, однако из публикации результатов данной работы известно, что пациенты принимали АСК в дозе 100 мг в сутки [11].

В действующем руководстве Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со стабильной стенокардией применение АСК рекомендуется пациентам в диапазоне доз 75–150 мг в сутки [1]. Основой данной рекомендации послужили результаты анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration 2002 года, где был сделан вывод об отсутствии различий по количеству больших кровотечений для доз АСК <325 мг [7].

Практическую трудность представляет поддержание приверженности к назначенному лечению у пациентов, принимающих АСК с профилактической целью. Так, по данным российского проспективного фармакоэпидемиологического исследования ФОРПОСТ 74,9% пациентов после ОКС сообщали, что самостоятельно

приостанавливали или полностью прекращали прием АСК. При этом до 25% больных полностью прекращали терапию препаратом по причине нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [12]. Таким образом, одним из способов повышения эффективности профилактического применения АСК является повышение приверженности за счет улучшения переносимости АСК со стороны ЖКТ.

Хорошо известно, что механизм повреждающего действия АСК на стенку желудка включает 2 компонента: системный и местный.

Системное воздействие обусловлено механизмом действия АСК – после всасывания она блокирует синтез простагландинов, в том числе простагландинов E2 (PGE2), которые участвуют в синтезе защитной слизи желудка. Это, в свою очередь, приводит к постепенному разрушению бикарбонатного слоя слизистой желудка и увеличивает риск повреждения его стенки агрессивной средой желудка [13, 14].

Данное отрицательное действие пытались уменьшить путем снижения применяемых доз АСК. Однако это дало эффект только до определенного момента – оказалось, что различия по количеству больших кровотечений для доз АСК <325 мг отсутствуют. Данный феномен может объясняться тем, что воздействие на синтез простагландинов проявляется даже при использовании минимальных доз, а именно 10 мг в сутки. Тем самым, было показано, что дальнейшее снижение дозы АСК не приводит к клинически значимым выгодам по показателям безопасности. Тем не менее для доз ниже 150 мг отмечалась тенденция к более редким кровотечениям, поэтому верхней границей диапазона доз стало значение 150 мг в сутки.

С другой стороны, как было отмечено выше, эффективность доз менее 75 мг вызывает сомнения, т.к. недостаточна доказательная база.

Таким образом, возможности коррекции системного действия АСК на сегодняшний день исчерпаны.

Механизм местного повреждающего действия, в свою очередь, также обусловлен двумя причинами.

С одной стороны, учитывая, что АСК практически не растворяется в кислом содержимом желудка (при pH среды <3,5 большая часть молекул АСК не растворяется) [15], при попадании таблетки внутрь желудка происходит прямой контакт частично фрагментированной АСК со слизистой, что приводит к повреждению стенки механическим путем (оседание кристаллов АСК на слизистой). Действительно, прием «незащищенной» АСК ведет к эндоскопически наблюдаемым острым повреждениям слизистой желудка, отмечающимся в пределах 1 часа от момента приема таблетки [13, 14].

Отдельно стоит отметить, что АСК практически не всасывается в желудке (максимальное всасывание

при предварительном растворении составляет 10%) [15], поэтому чем дольше препарат находится в желудке, тем к большим повреждениям он может привести.

С другой стороны, молекулы АСК обладают липофильными свойствами, что придает им сходство к мембране клеток и позволяет проникнуть внутрь клетки слизистой стенки желудка. Внутриклеточное содержимое при этом обладает нейтральной кислотностью, в которой молекула АСК легко диссоциирует на ионы. В ионизированном состоянии АСК не может покинуть пределов клетки и поэтому происходит процесс ее постепенного накопления во внутриклеточном пространстве, что в конечном итоге приводит к гибели клеток слизистой желудка. Этот механизм получил название «ионного захвата» или «ионной ловушки» [13, 16].

Учитывая эти данные, был предпринят ряд попыток для уменьшения местного повреждающего действия АСК.

Первым и наиболее многообещающим подходом к улучшению толерантности ЖКТ к АСК являлась кишечнорастворимая (КР) форма [5, 17]. Обоснование использования КР оболочки состоит в том, что, с одной стороны, абсорбция АСК в желудке незначительная (10%), а с другой стороны, доказано, что для повреждения желудка необходим прямой контакт активного вещества АСК и слизистой желудка. При использовании КР оболочки АСК попадает в наиболее благоприятную для растворения и всасывания среду – щелочную.

В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании влияния разных форм АСК на слизистую оболочку желудка было продемонстрировано, что уже на 1-е сутки после начала приема препаратов на эндоскопии отмечалось статистически значимое снижение степени повреждения желудка и 12-перстной кишки в группе принимавших Аспирин Кардио по сравнению с получавшими незащищенную АСК. Эта разница дополнительно увеличивалась на 7-е сутки приема препарата [18].

Самым крупным опубликованным исследованием на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин Кардио [18]. В рамках данного исследования более 1,5 тысяч пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на Аспирин Кардио и продолжили наблюдение за ними в течение 2 лет. Уже через 3 месяца отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы, как дискомфорт в желудке или изжога. Через 2 года количество упомянутых жалоб снизилось на 85 и 78% соответственно.

Второй путь уменьшения местного повреждающего действия АСК – это использование лекарственных форм, содержащих буферный компонент. Добавление буфера в таблетку АСК направлено на то, чтобы ускорить

ее эвакуацию из полости желудка, ограничив тем самым продолжительность прямого повреждающего контакта слизистой ткани и АСК. И тем не менее эти формы не исключают прямого эрозивного действия, а также опосредованного ионным захватом повреждения слизистой желудка [15].

В то же время остается открытым вопрос: обладает ли АСК, особенно в кишечнорастворимой оболочке, повреждающим действием на слизистую тонкого кишечника (дистальнее 12-перстной кишки)?

Прежде всего стоит отметить, что любая форма АСК всасывается в тонком кишечнике [8].

Есть ряд публикаций, освещающих проблему влияния АСК в КР оболочке на тонкий кишечник. Однако все эти исследования имели ряд серьезных ограничений:

- не оценивалась причинно-следственная связь (т. е. не подтверждено отрицательное действие Аспирина Кардио, так как не исключались другие причины);
- небольшое число пациентов, включенных в исследование;
- во всех исследованиях проводился прицельный поиск поражений тонкого кишечника на фоне АСК. При этом нет данных о клиническом значении полученных результатов.

Таким образом, надежность результатов этих исследований вызывает сомнения и на сегодняшний день отсутствуют основания предполагать наличие повышенного риска кишечных энтеропатий при применении АСК в той или иной форме.

Остается нерешенным вопрос о целесообразности назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП). В существующих российских и международных руководствах по ведению пациентов со стабильной ИБС отсутствуют рекомендации по назначению или «неназначению» этого класса препаратов. ИПП рекомендованы пациентам после ОКС, получающим двойную антиагрегантную терапию и имеющим повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений (класс рекомендаций I, уровень доказанности B) [19–22], а также у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОКС в случае назначения «тройной» терапии – антикоагулянт и двойная антиагрегантная терапия [23]. Во всех остальных клинических ситуациях этот вопрос решается индивидуально лечащим врачом.

По данным мета-анализа (2015) рандомизированных исследований, назначение ИПП снижает риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ на 74% по сравнению с плацебо. В то же время авторы одной из последних публикаций (от 13 июня 2017 г.), представляя результаты своего популяционного когортного исследования, направленного на оценку риска развития геморрагических осложнений на фоне терапии АСК у пациентов различных



Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

 **Ксарелто®**
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиапиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг); – профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг); – для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг); – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы). **Дополнительно для таблеток 2,5 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью, лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. **Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:** повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на

головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, дилатированные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга). **с ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования; – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. **Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:** Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **Дополнительно для таблеток 10 мг:** У пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может при-

водить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развились симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышение активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзима, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. **Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 26.01.2017. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Расчеты проводились на основе базы данных IMS Health MIDAS: объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS, Database: MonthlySales January 2017.

LRU.MKT.06.2017.0295

возрастных групп, рассуждают о целесообразности назначения ИПП для профилактики больших кровотечений из верхних отделов ЖКТ с учетом возраста, а также о необходимости дальнейшего изучения этого вопроса [24]. С этой точки зрения определенный интерес представляет собой ожидаемое рандомизированное клиническое исследование COMPASS, одной из задач которого является оценка эффективности назначения пантопразола пациентам с ИБС и/или заболеванием периферических артерий на фоне терапии АСК и/или ривароксбаном. Результаты подисследования по ИПП ожидаются в 2018 году [25].

Согласно действующим рекомендациям блокаторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов также могут применяться у пациентов со стабильным течением ИБС [1, 3]. Тиенопиридины необратимо ингибируют АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов. Доказательной базой для применения данных лекарств у больных стабильной ИБС послужило исследование CAPRIE [26]. В этом исследовании, включавшем больных высокого риска (недавно перенесших ИМ, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой), клопидогрел оказался эффективнее АСК в дозе 325 мг в отношении профилактики сосудистых осложнений и имел сопоставимый профиль безопасности. Тем не менее анализ подгрупп показал преимущества клопидогрела только у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Поэтому клопидогрел следует считать препаратом 2-й линии, назначаемым при непереносимости АСК, или в качестве альтернативы АСК у больных с распространенным атеросклеротическим поражением.

Комбинированная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК и тиенопиридин (клопидогрел), является стандартом лечения для больных, переживших ОКС, а также для пациентов со стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам.

В крупном исследовании CHARISMA, включавшем стабильных пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов или множественными сердечно-сосудистыми ФР, добавление клопидогрела к АСК дополнительной пользы не принесло [27]. Анализ подгрупп этого исследования обнаружил положительный эффект комбинации АСК и клопидогрела лишь у больных с подтвержденным ИМ, ишемическим инсультом или заболеванием периферических артерий [28].

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия имеет преимущества лишь у отдельных категорий пациентов с высоким риском развития ишемических событий. Рутинное назначение этой терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано.

Еще одним серьезным вопросом, требующим обсуждения, является резистентность к терапии АСК. Обсуждению данной проблемы будет посвящена отдельная публикация.

Выводы

- Терапия АСК показана пациентам со стабильной ИБС на неопределенно долгий срок.
- Прекращение терапии АСК часто возникает по причине нежелательных явлений со стороны ЖКТ.
- Снижение количества нежелательных явлений может способствовать повышению приверженности пациентов к лечению АСК.
- Кишечнорастворимая оболочка препарата Аспирин® Кардио позволяет минимизировать случаи прямого контакта АСК со слизистой желудка, что может привести к снижению количества жалоб пациентов.
- Вопрос целесообразности назначения ИПП пациентам с ИБС, получающим терапию АСК, требует дальнейшего изучения.
- Рутинное назначение двойной антитромбоцитарной терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34 (38):2949–3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296
2. Бритов А. Н., Поздняков Ю. М., Волкова Э. Г., Драпкина О. М., Егянян Р. А., Кисляк О. М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (6 S2):2–64. [Britov A. N., Pozdnyakov Yu. M., Volkova E. G., Drapkina O. M., Eganyan R. A. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10 (6 S2):2–64.]
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ST S Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60 (24):e44–164. DOI:10.1016/j.jacc.2012.07.013
4. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграбекова Ю. Л., Васюк Ю. А. и др. Хроническая СН (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18 (1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian heart failure journal*. 2017;18 (1):3–40.] DOI:10.18087/rhfj.2017.1.2346
5. Аспирин кардио – официальная инструкция по применению, аналоги [Internet]. medi.ru. [cited 2018].
6. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, Pearce LA, Cornell E, Boville E et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients

- with vascular disease. *Pharmacotherapy*. 2003;23 (5):579–84. PMID:12741431
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324 (7329):71–86. PMID:11786451
 8. Cooke AR, Hunt JN. Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. *Am J Dig Dis*. 1970;15 (2):95–102. PMID:4905590
 9. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95 (10):1218–22. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.01.049
 10. Fisher M, Knappertz V. Comments in response to "Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials." *Am J Cardiol*. 2005;96 (10):1467. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.06.013
 11. Sacco M, Pellegrini F, Roncagliani MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care*. 2003;26 (12):3264–72. PMID:14633812
 12. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших ОКС: результаты исследования. *Кардиология*. 2012;52 (9):22–8. [A.N. Baglikov, V.V. Rafalsky. The Value of Compliance During Chronic Administration of Acetylsalicylic Acid in Patients With Acute Coronary Syndrome: Results of The Study "FORPOST"]
 13. Schrr K. Acetylsalicylic Acid [Internet]. -Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2008Nov12 [cited 2018].
 14. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117 (1):17–25. PMID:10381905
 15. Levy G, Hayes B, "Physiochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy. *New Engl. J. Med*. 262:1053–1058 (1960)" – the backstory. *AAPS J*. 2011;13 (3):320–2. DOI:10.1208/s12248-011-9280-y
 16. Darius H. Pharmazeutische Zeitung online: Aspirin protect: Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit [Internet]. 2006 [cited 2018].
 17. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8 (7):102–7. [Rafalskiy V. V., Krikova A. V., Baglikov A. N. Features of the clinical pharmacology of aspirin as antithrombotic drug. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8 (7):102–7.]
 18. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13 (8):1109–14. PMID:10468689
 19. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130 (25):e344–426. DOI:10.1161/CIR.000000000000134
 20. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110 (9):e82–292. PMID:15339869
 21. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32 (23):2999–3054. DOI:10.1093/eurheartj/ehr236
 22. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33 (20):2569–619. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215
 23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37 (38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
 24. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet*. 2017;390 (10093):490–9. DOI:10.1016/S0140-6736 (17) 30770-5
 25. Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease – Full Text View – ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018].
 26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348 (9038):1329–39. PMID:8918275
 27. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354 (16):1706–17. DOI:10.1056/NEJMoa060989
 28. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49 (19):1982–8. DOI:10.1016/j.jacc.2007.03.025

Материал поступил в редакцию 16/08/2017