

АСПИРИН ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

Л.В. Кондратьева, Т.М. Решетняк
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В 1983 г G.R.V. Hughes [1] описал клинико-лабораторный синдром, ассоциированный с наличием в крови определенных аутоантител, который через 3 года был назван "антифосфолипидным". Тогда же были определены основные признаки синдрома, включающие рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы, спонтанные аборт, тромбоцитопению и серологические маркеры - антифосфолипидные антитела (аФЛ): волчаночный антикоагулянт (ВА) и антикардиолипиновые антитела (аКЛ) [2]. Позднее стало ясно, что антифосфолипидный синдром (АФС) может быть самостоятельной нозологической единицей, называемой в этом случае "первичным АФС", или наблюдаться у пациентов с каким-либо аутоиммунным заболеванием, чаще с системной красной волчанкой (СКВ), и расцениваться соответственно как "вторичный" АФС [3].

Доказанная связь тромботических осложнений с наличием в крови аФЛ позволила рассматривать АФС как модель антителоиндуцированного тромбоза. За последние двадцать лет произошли большие изменения в понимании патофизиологических механизмов, лежащих в его основе [4]. Главная роль отводится взаимодействию аутоантител с компонентами гемостаза, в первую очередь эндотелием и тромбоцитами, что вызывает активацию клеток, приводящую к изменению их функции.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из препаратов, наиболее часто используемых как в общей терапевтической практике, так и в ревматологии. Первоначально были открыты противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действия АСК, и лишь в 1967 г H.J. Weiss и L.M. Aledort [6] установили, что аспирин в дозе 1000 мг/сут. ингибирует агрегацию тромбоцитов. В дальнейшем было показано, что при использовании значительно меньших доз аспирина (175 мг/сут.) также возможно угнетение функции тромбоцитов. Однако механизм антитромботического действия аспирина стал понятен лишь в связи с предположением J.R. Vane [7] о том, что препарат блокирует синтез простагландинов. В том же году J.H. Smith и A.L. Willis [8] описали механизм действия аспирина, связанный с инактивацией циклооксигеназы кровяных пластинок.

Аспирин вызывает устойчивый функциональный дефект тромбоцитов, клинически ассоциированный с удлинением времени кровотечения, по-видимому, за счет необратимой инактивации простагландин-G/H-синтетазы (циклооксигеназы), которая катализирует первую ступень каскада реакций - превращение арахидоновой кислоты в простагландин H₂ (рис.).

Известно два изоэнзима простагландин-G/H-синтетазы [9,10,11]. Первый тип - циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1) - присутствует во всех тканях организма, в том числе в тромбоцитах, и отвечает за образование простагландинов и тромбоксана, которые регулируют взаимодействие между клетками крови и эндотелием [12]. Тромбоксан А₂ синтезируется в ответ на различные агенты (например, коллаген, тромбин, АДФ). Он индуцирует необратимую агрегацию тромбоцитов. Для развития клинически значимого эффекта необходимо практически полное (80-90%) подавление синтеза тромбоксана.

Аспирин селективно ацетирует гидроксильную группу серинового остатка в положении 529 полипептидной цепи тромбоцитарной ЦОГ-1, приводя к необратимой потере ферментом каталитической активности. Результатом этой реакции является блокирование пути для субстрата (арахидоновой кислоты), необходимого для образования тромбоксана.

В эндотелии сосудов также содержится ЦОГ-1, принимающая участие в выработке естественного антиагреганта и вазоди-

лятатора - простациклина. Как и в тромбоцитах, в эндотелиальных клетках АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1. Однако в эндотелии постоянно синтезируется новые молекулы ЦОГ-1, поэтому образование простациклина восстанавливается через 3-6 часов.

Вторая форма изоэнзима простагландин-G/H-синтетазы - циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2) - вырабатывается только после активации клетки факторами роста и медиаторами воспаления [10, 13]. ЦОГ-2 сохраняет свою способность взаимодействовать с арахидоновой кислотой, несмотря на ацетилирование аспирином. При этом образуется не простагландин H₂, а 15-гидрокси-экозатетраеновая кислота, участвующая в процессе подавления воспаления через нейтрофильные лейкоциты.

Возможно, снижение образования различных эйкозаноидов объясняет разнообразие фармакологических эффектов аспирина, показаний для его применения и побочных действий.

Другие механизмы действия аспирина представлены в табл. 1 [14-18].

АСК быстро всасывается из желудка и верхних отделов тонкого кишечника. Концентрация, необходимая для антиагрегантного эффекта, достигается в портальной системе всего через 15-20 мин после приема 100-150 мг АСК. Считается, что в системный кровоток препарат практически не поступает. Период полужизни АСК в цельной крови (в присутствии эритроцитов) составляет 15-20 мин, в то время как терапевтический эффект сохраняется после однократного приема до 48 часов, а для полного восстановления нормальной функции всех тромбоцитов необходимо в среднем 10 дней, так как ежедневно обновляется только 10% всего пула [14-16].

Аспирин при АФС

Применение аспирина при АФС основано на предположении о связи между аФЛ и эйкозаноидами. В экспериментах L.O. Sarreras и соавт. [19] было показано ингибирующее влияние сыворотки больной с ВА на выработку простациклина (PGI₂) культурой эндотелиальных клеток. Проявившийся подобный эффект *in vivo*, A.E. Shoreg и соавт. [20] пришли к заключению, что ВА-индуцированный дефект может быть связан с изменением соотношения активности простациклин- и тромбоксан-синтетазы.

Одним из ключевых этапов в развитии тромботических осложнений является "гиперактивность" тромбоцитов. Однако оценить их функцию *in vivo* стало возможным только после разработки метода определения в моче основного метаболита тромбоксана А₂, 11-дегидротромбоксана В₂. Его экскреция прямо пропорциональна синтезу тромбоксана тромбоцитами. В 1991 г F. Lellouche и соавт. [21] опубликовали данные о наличии дисбаланса между биосинтезом тромбоксана и простациклина у 25 пациентов с ВА, 13 из которых страдали СКВ. Результаты исследования впервые теоретически обосновали применение антитромбоцитарных препаратов у пациентов с АФС. Позднее была показана ассоциация между увеличением синтеза тромбоксана и антителами к β₂-гликопротеину I [22]. D. Ferro и соавт. [23], сравнив экскрецию 11-дегидротромбоксана В₂ у 40 пациентов с СКВ и 40 здоровых людей, нашли, что она значительно выше при СКВ, чем в контроле (p<0,0001). Более того, при наличии в крови аФЛ экскреция метаболита была больше, чем при их отсутствии. Назначение аспирина в течение недели в дозе 50 мг/сут. приводило к уменьшению экскреции на 80%, а отмена препарата - к ее постепенному восстановлению. Так как все 7 пациентов с положительными аФЛ, у которых за 48 месяцев дальнейшего наблюдения развились тромбозы, прежде имели высокий уровень экскреции 11-дегидротромбоксана В₂, авторы предложили использовать данный показатель в качестве маркера для отбора

Рисунок . Метаболизм арахидоновой кислоты в тромбоцитах и эндотелиальных клетках



пациентов, нуждающихся в антитромбоцитарной терапии. Подобные результаты были получены и нами [24].

Наиболее часто из всех проявлений АФС в практике встречаются тромбозы различной локализации. Они могут быть причинами смерти или приводить к инвалидизации пациентов, поэтому большое значение придается разработке методов профилактики тромбозов.

Применение аспирина при АФС или у аФЛ-позитивных больных показано в следующих случаях [25]:

- Для первичной профилактики тромбозов у пациентов с положительными аФЛ
- Для вторичной профилактики рецидивов тромбозов у пациентов с АФС
- Для профилактики акушерской патологии, в первую очередь потери беременности, у пациенток с АФС
- Для лечения острых тромбозов

При АФС остается открытым вопрос о дозе аспирина. Имеются данные о позитивной роли низких доз аспирина [26,27]. D. Erkan и соавт. [26] проанализировали клинико-лабораторные данные 65 женщин с акушерскими проявлениями АФС, из которых 31 продолжали прием аспирина после окончания беременности. В среднем за 8 лет наблюдения только 3 из них (10%) перенесли тромбозы против 20 из 34 (59%) женщин, не получавших антитромботического лечения.

В другом исследовании [27] у 133 аФЛ-позитивных больных, обратившихся в клинику в связи с развитием первого тромбоза (77 чел.) или для планового обследования (56 чел.), были собраны данные о приеме аспирина в течение последних 6 месяцев. Оказалось, что среди больных с тромбозами аспирина принимал лишь 1 пациент, тогда как среди пациентов, только проходивших плановое обследование - 18 ($p < 0,001$). Несмотря на то, что была подчеркнута безупречность дизайна исследования: группы значимо различались по возрасту, наличию системных заболеваний соединительной ткани и частоте стандартных факторов риска тромбозов, авторами сделан вывод о том, что прием аспирина оказывал протективное действие в отношении тромбозов.

Единственное проспективное рандомизированное исследование протективной роли аспирина APLASA (Antiphospholipid Antibodies Aspirin Study) у пациентов с аФЛ пока не закончено [28]. Однако его предварительные результаты не подтвердили преимущества аспирина перед плацебо. Пациенты с положи-

тельными аФЛ были отобраны для дальнейшей терапии либо аспирином в дозе 81 мг/сут., либо плацебо. Наблюдение было продолжено и за теми, кто отказался от участия в данной работе. К апрелю 2004 г рандомизировано 97 пациентов, еще 62 человека включены в группу наблюдения. За 1,5 года наблюдения у 5 из 97 больных рандомизированной группы развились тромбозы с частотой 0,85% в год, а в группе пассивного наблюдения частота тромбозов составила 2,5% в год. Разница в частоте тромбозов в группах, принимавших аспирин и плацебо, не была статистически значимой [28].

Так как окончательные результаты APLASA еще не известны, большинство специалистов поддерживают точку зрения о целесообразности использования АСК у пациентов с положительными аФЛ без тромбозов в анамнезе, поскольку препарат относительно безопасен и дешев. В случае наличия противопоказаний для применения АСК, например аллергии, могут быть рекомендованы другие антиагреганты [25].

Небольшое количество работ посвящено вторичной профилактике тромбозов с помощью АСК у пациентов с АФС. Для АФС характерен высокий риск повторных тромбозов, поэтому большинство пациентов нуждается в длительной, возможно пожизненной, антитромботической терапии [29, 30]. В настоящее время с этой целью наиболее часто применяют варфарин и низкие дозы АСК.

На первый взгляд, аспирин предпочтительней, так как не требует лабораторного контроля показателей свертывания крови и значительно реже вызывает опасные кровотечения. Однако по данным М.А. Khamashta и соавт. [30] аспирин в дозе 75 мг/сут. оказался менее эффективным для профилактики рецидивов тромбозов у пациентов с АФС, чем терапия варфарином с высокой интенсивностью антикоагуляции ($MHO > 3$). Относительный риск рецидивов тромбозов в группе варфарина составил 0,05, а в группе аспирина - 0,63 ($p < 0,001$). Исследование было не рандомизированным, ретроспективным, включало небольшое число пациентов с различными схемами терапии. Кроме того, авторы не провели отдельного анализа по артериальным и венозным тромбозам, хотя в кардиологии и неврологии аспирин является препаратом выбора для профилактики повторных артериальных тромбозов [31-34].

Наиболее частыми проявлениями артериальных тромбозов при АФС являются ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки. В качестве первого клинического проявления

Таблица 1

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АСПИРИНА, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ЦОГ

1.	Дозозависимое подавление образования тромбина
2.	Влияние на образование фибрина (ацетирует остаточный лизин в молекулах фибриногена, предотвращая их окисление, в результате чего фибриноген теряет способность образовывать "плотный" фибрин. Образование более крупных и пористых волокон фибрина способствует прохождению между ними активаторов плазминогена, запускающих фибринолиз)
3.	Влияние на фибринолиз (подавление фибринолиза за счет препятствия высвобождению из эндотелия профибринолитических факторов // стимуляция фибринолиза за счет антагонистической стимуляции тромбоцитов фибринолитиками и продуктами распада фибрина, что проявляется в синергическом действии с фибринолитиками)
4.	Стимуляция высвобождения тканевого активатора плазминогена
5.	Уменьшение образования витамина К в печени; в мега-дозах (более 1,5г) ингибирование плазматической коагуляции за счет ацетилирования факторов свертывания
6.	Подавление разобщения окислительного фосфорилирования, истощение запасов АТФ, увеличение продукции экстрацеллюлярного аденозина
7.	Угнетение экспрессии и активности NO-синтетазы
8.	Препятствие активации генов, кодирующих транскрипцию NF-κB
9.	Супрессия продукции интерферона-гамма Т клетками
10.	Стимуляция образования ферритина

АФС по данным Европейского международного многоцентрового исследования (Euro-Phospholipid project) [35], собравшего сведения о 1000 пациентах из 20 клинических центров Европы, они встречаются соответственно в 13,1% и 7% случаев.

Недавно были проанализированы и суммированы результаты проспективного исследования WARSS/APASS Group (The Warfarin Aspirin Recurrent Ischemic Stroke Study/The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group) [36]. В этом контролируемом слепом исследовании оценивался риск рецидивов ишемических инсультов за 2 года наблюдения в зависимости от терапии. Из 720 пациентов, имеющих аФЛ (аКЛ и/или ВА), 361 получали варфарин (МНО от 1,4 до 2,8, среднее МНО=2,2), 359 - аспирин (325 мг/сут.). Результаты анализа не

выявили различий между группами как по частоте рецидивов инсультов, так и по частоте больших кровотечений. Это позволило авторам утверждать, что терапия варфарином с поддержанием МНО на уровне 1,4-2,8 не может быть рекомендована для вторичной профилактики инсультов у пациентов с аФЛ, и препаратом выбора в данной ситуации является аспирин [36-38]. Недостатком исследования было однократное определение аФЛ, включение в анализ пациентов с низкими уровнями аКЛ, наличием IgA-аКЛ, а также исключение пациентов с высоким риском эмболии, то есть с мерцательной аритмией, пороками и протезами клапанов сердца. Многие специалисты указывают, что когорта пациентов в WARSS значительно старше большинства описанных ранее групп пациентов с АФС. Кроме того, доза

Таблица 2

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСПИРИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ АФЛ И АФС

Автор (исследование)	Год	Число пациентов (n)	аФЛ (есть/нет)	Тромбоз в анамнезе (есть/нет)	Режимы терапии
Кхамашта М.А.	1995	147	есть	Артериальные и/или венозные	1. Аспирин 2. Варфарин (МНО 2-3) 3. Варфарин (МНО 2-3) + аспирин 4. Варфарин (МНО 3-4) 5. Варфарин (МНО 3-4) + аспирин
Решетняк Т.М.#	1999	55	есть /нет	28 - артериальные и/или венозные; 27-нет	Аспирин Варфарин + аспирин
Erkan D.#	2001	65	есть	нет	Аспирин - плацебо
Erkan D.#	2002	133	есть	нет	Аспирин - плацебо
WARSS/APASS*#	2002	1772	720 - есть, 1052 - нет	Ишемический инсульт	Варфарин (МНО 1,4-2,8) аспирин
APLASA*	2004	97	есть	нет	Аспирин плацебо

Примечания: * - проспективные исследования; # - исследования, подтвердившие эффективность аспирина

Таблица 3

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАЮЩИХ АСПИРИН

1.	Неатерогенные причины тромбоза: - Кардиоэмболия (тромб, вегетации, кальцинаты, опухоли, протезы) - Васкулиты
2.	Снижение биодоступности аспирина: - Нерегулярный прием аспирина - Неадекватная доза аспирина - Прием "конкурирующих" лекарств, например, нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, индометацин)
3.	Альтернативные пути активации тромбоцитов: - Активация тромбоцитов путями, которые не блокирует аспирин (коллагеном, АДФ, эpineфрином, тромбином) - Увеличение чувствительности тромбоцитов к коллагену и АДФ - Биосинтез тромбоксана, не блокированный аспирином (например, с помощью ЦОГ-2 в моноцитах и макрофагах, эндотелиальных клетках)
4.	Увеличение числа циркулирующих тромбоцитов: - Увеличение выработки тромбоцитов костным мозгом в ответ на стресс (например, операцию)
5.	Генетический полиморфизм: - Полиморфизм гликопротеиновых Ia/IIa, Ib/V/IX и IIb/IIIa рецепторов, рецепторов к коллагену и фактору фон Виллебранда - Полиморфизм ЦОГ-1, ЦОГ-2 и других ферментов метаболизма арахидоновой кислоты - Полиморфизм XIII фактора (Val34Leu), связанный с торможением активации XIII фактора низкими дозами аспирина

аспирина 325 мг/сут. была выбрана согласно существующим на момент начала исследования рекомендациям по вторичной профилактике ишемических инсультов у пациентов без аФЛ, тогда как в настоящее время предпочтение отдается меньшим дозам (75-100 мг/сут.). Неоднократно подчеркивалось также, что при артериальных тромбозах, возможно, необходима более интенсивная гипокоагуляция [39, 40].

С другой стороны, R.H.W.M Derksen. и соавт. [41] описали 8 пациентов с достоверным АФС, у которых назначение аспирина после первого ишемического инсульта позволило снизить частоту рецидивов до 3,5 на 100 пациенто-лет (2 случая за 8,9 лет), в то время как в работе G.Ruiz-Ieasterza и соавт. [42], где для вторичной профилактики использовалась высокоинтенсивная терапия варфарином, частота рецидивов составила 9,1 на 100 пациенто-лет.

Что касается профилактики инфарктов миокарда (ИМ) у пациентов с АФС, то исследований, подтверждающих протективную роль аспирина, у пациентов с АФС не проводилось. При отсутствии признаков атеросклероза рекомендована высокоинтенсивная терапия варфарином, а при наличии атеросклероза - исключение таких факторов риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение [43].

Эффективность аспирина для первичной и вторичной профилактики исследовалась и в России [44]. В 1999г была опубликована работа по применению препарата ТромбоАСС 100 мг/сут. ("Lanplacher") в качестве монотерапии у 23 и в комбинации с антагонистами витамина К у 22 больных с АФС (по критериям G.Hughes). У 28 пациентов ранее были тромбозы различной локализации. За 9 месяцев наблюдения только у 2 больных на фоне приема аспирина отмечались рецидивы венозных тромбозов (тромбоз глубоких вен голени). У пациентов без тромбозов в анамнезе, а также у 8 пациентов с СКВ и положительными аФЛ без клинических проявлений АФС не было зарегистрировано ни одного случая тромбоза. Анализ лабораторных показателей свидетельствовал о том, что использование ТромбоАСС позволило уменьшить дозу непрямых антикоагулянтов, что способствовало снижению риска кровотечений.

При других терапевтических проявлениях АФС аспирин применяется крайне редко. Есть единичные сообщения об эффективности низких доз АСК в терапии тромбоцитопении при первичном АФС [45]. В упоминавшемся выше российском исследовании [44] отмечалось повышение числа тромбоцитов в периферической крови у 2-х больных СКВ и АФС и тромбоцитопенией на фоне комплексной терапии, включавшей ТромбоАСС.

Низкие дозы аспирина используют также во время беременности, обычно в сочетании с нефракционированным или низкомолекулярным гепарином, как для профилактики акушерской патологии (спонтанных аборт и гибели плода), так и тромбозов различной локализации у женщин с АФС [46-48].

Применение аспирина возможно и в остром периоде тромбоза, тактика ведения больных в этой ситуации не отличается у пациентов с АФС и без него [49].

Некоторые авторы считают, что при СКВ, независимо от наличия аФЛ, использовать аспирин для профилактики артериальных и венозных тромбозов следует во всех случаях [50]. Другие придерживаются точки зрения о назначении АСК только в случае регистрации "дополнительных факторов риска тромбозов", таких как аФЛ, тромбозы в анамнезе, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет и курение [51].

В терапевтической практике с лечебной и профилактической целью аспирин применяется при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС) (остром ИМ, нестабильной и стабильной стенокардии, после аортокоронарного шунтирования), сосудистых заболеваниях головного мозга, облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, а также у больных с протезами клапанов сердца и мерцательной аритмией [5, 52].

В крупнейший мета-анализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [31] были включены результаты 287 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали 135 тысяч пациентов с высоким риском развития тромботических осложнений. По данным этого мета-анализа назначение АСК в остром периоде ИМ позволяет предотвратить 13 повторных нефатальных ИМ и 23 смерти от сердечно-сосудистых причин. У

пациентов, принимавших аспирин до развития ИМ, отмечается более легкое его течение (при оценке по уровню ферментемии и по отсутствию зубца Q на ЭКГ). Длительное использование препарата после перенесенного ИМ уменьшает летальность на 31%, частоту повторного нефатального ИМ на 31%, частоту нефатального инсульта на 42%. Аспирин снижает также риск развития кардиоваскулярных осложнений (ИМ+инсульт+сердечно-сосудистая смерть) при операциях на коронарных артериях, стабильной и нестабильной стенокардии, соответственно на 53%, 33% и 46%. Терапия АСК у пациентов с инсультом и/или преходящими нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе способна предупредить 36 сердечно-сосудистых катастроф на 1000 пролеченных.

В исследовании Pulmonary Embolism Prevention [53] назначение 81 мг/сут. АСК перед оперативным лечением перелома бедра и затем в течение 35 дней дополнительно к другим профилактическим средствам привело к уменьшению частоты развития легочных эмболий на 43%, а частоты тромбозов глубоких вен на 29%.

Есть единичные сообщения об эффективности аспирина в комплексной терапии васкулитов [18].

К сожалению, длительный прием АСК у пациентов с АФС часто проблематичен, так как побочные эффекты аспирина могут представлять серьезную опасность. Речь, прежде всего, идет о гастропатиях, почечной недостаточности, а также о геморрагических осложнениях при избыточном подавлении функции тромбоцитов.

Даже в низких дозах аспирин способен вызывать серьезные гастроуденальные осложнения. У 30-40 % больных, принимавших аспирин в дозе 75 мг/сут., возникали эрозии слизистой желудка. Кроме того, в 2 раза возрастал риск развития желудочно-кишечных кровотечений [54, 55].

Остается не решенной проблема влияния АСК на функцию почек и артериальное давление. В ряде работ было показано, что аспирин снижает клиренс креатинина и усугубляет степень хронической почечной недостаточности, особенно у пожилых и пациентов с "заболеваниями почек". Риск возрастает с увеличением кумулятивной и средней дозы аспирина [56-59]. Но существуют несколько исследований, результаты которых противоречат этим данным. В одном из них применение аспирина женщинами из Nurses' Health Study [60] не повлияло на скорость клубочковой фильтрации, измеренной с промежутком в 11 лет. В другом двухлетнем наблюдении [61] сочетание аспирина 1000 мг/сут. и дипиридамола 300 мг/сут. позволило снизить у пациентов с мембранопролиферативным гломерулонефритом протеинурию, не влияя на уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Более того, в работе, подтвердившей связь между использованием аспирина и хронической почечной недостаточностью, исключением явились пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами, у которых подобной ассоциации не наблюдалось [57].

Возникновение осложнений менее вероятно при использовании АСК в малых дозах. Это связано с тем, что препарат оказывает относительно щадящее действие на синтез простагландинов в почках - ингибирование ЦОГ в почечных клубочках носит частичный и недолговременный характер. Результаты клинического исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment, оптимальная терапия артериальной гипертензии), в которое было включено 19 000 пациентов с артериальной гипертензией, свидетельствуют, что применение АСК в малых дозах не ослабляет действия антигипертензивных препаратов, включая ингибиторы АПФ.

Известно, что пациенты, принимающие аспирин для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, имеют повышенный риск развития геморрагических инсультов. Метаанализ 16 исследований, включивший 55462 пациентов, продемонстрировал значительный рост числа геморрагических инсультов (RR 1,84, p<0,001), несмотря на снижение числа ишемических инсультов, общего числа инсультов и ИМ [62]. Некоторые авторы сообщают также об увеличении частоты послеоперационных кровотечений и рекомендуют отменять аспирин за 5-7 дней до хирургического вмешательства [63].

Специальных исследований, посвященных определению частоты побочных эффектов аспирина у пациентов с АФС, не проводилось. В отчете WARSS лишь упоминается об отсутствии разницы в частоте серьезных кровотечений в группах, получающих аспирин и варфарин [36, 39].

Резистентность к аспирину

У больных с сосудистыми заболеваниями (инсультами, ИМ и др.) аспирин снижает частоту смертельных исходов примерно на 25%. Однако от 8 до 45% пациентов переносят повторные "сосудистые катастрофы", несмотря на прием препарата [64]. Данный феномен объясняют с помощью концепции "резистентности к аспирину".

Истинное значение понятия остается спорным. В части исследований больные описываются как "резистентные" или "неответчики", если переносят тромбозы на фоне терапии аспирином. В других работах под "резистентностью" понимается отсутствие изменений лабораторных тестов (удлинения времени кровотечения, уменьшения агрегации тромбоцитов на различные стимулы или снижения выработки тромбоксана) [16].

Некоторые авторы полагают, что резистентность можно преодолеть увеличением суточной дозы препарата до 500мг [65], тогда как другие не подтверждают данных результатов [66]. Продемонстрировано, что у пациентов с предшествующей церебральной ишемией аспирин в дозе 40 мг/сут. в течение 3-7 дней снижает агрегацию тромбоцитов и синтез тромбоксана так же эффективно, как и более высокая доза [64]. В мета-анализе 11 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований частота предотвращенных инсультов была схожей в диапазоне доз АСК от 50 до 1500 мг/сут. [67].

С другой стороны, наблюдение за 193 мужчинами с нестабильной стенокардией не обнаружило резистентности к аспирину в дозе 75 мг/сут. в течение 72 часов. В этом рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании агрегация тромбоцитов оставалась сниженной и в последующие 24 месяца лечения. Однако исследователи отметили, что для достижения максимальной ингибиции тромбоцитов необходима кумулятивная доза > 300 мг, которую можно обеспечить с помощью однократной нагрузочной дозы [68].

Как причины резистентности к аспирину рассматриваются несколько возможных механизмов, которые суммированы в табл. 3. Среди них - усиленный ответ на различные индукторы активации тромбоцитов.

У 8 здоровых добровольцев измерили время кровотечения до и через 2 часа после приема аспирина в дозе 324 мг. Трое были расценены как "неответчики" в связи с отсутствием удлинения времени кровотечения. При исследовании агрегации тромбоцитов оказалось, что необходимая для нее концентрация коллагена у этих лиц была на 50% ниже, чем у тех, кто считался "ответчиком" [69].

В другой работе тромбоциты, исследованные через 48 часов после развития ИМ, имели повышенную чувствительность к тромбоцит-активирующему фактору, который не ингибировался аспирином. Кроме того, авторы отметили уменьшение антиагрегантного эффекта простагландина J₂ в течение последующих 14 дней [70].

Среди механизмов резистентности обсуждаются роль ЦОГ-2, полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина IIIa [64], а также окислительный стресс, приводящие к активации тромбоцитов через пути, не блокируемые аспирином. Например, синтезируемые из арахидоновой кислоты в процессе перекисного окисления изопростаны (серия веществ, подобных простагландину F₂) могут усиливать вазоспазм и агрегацию кровяных пластинок [71-74].

Вопрос о развитии резистентности к аспирину при АФС остается открытым.

Таким образом, место аспирина в терапии АФС до конца не определено. В большинстве случаев препарат остается вспомогательным средством в профилактике тромбозов. Его применение ограничено как недостаточной эффективностью в ряде клинических ситуаций, так и развитием нежелательных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ*, 1983, 187, 1088-1089
2. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., "Литтерра", 2004, 13-22, 341-343.
3. Asherson R.A., Baguley E., Hughes G.R.V. Antiphospholipid syndrome: five years follow-up. *Ann. Rheum. Dis.*, 1991, 50, 805-810
4. Wood A. Drug therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1287-1293
5. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М., "Спорт и культура", 1999, 277-278
6. Weiss H.J., Aledort L.M. Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet*, 1967, II, 495-497
7. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)*, 1971, 231, 232-235
8. Smith J.H., Willis A.L. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (New Biol.)*, 1971, 231, 235-237
9. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 3, 28-31.
10. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 3157-3160.
11. Fitzgerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 433-442.
12. Smith W.L. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am. J. Physiol.*, 1992, 263, F181-F191.
13. Насонов Е.Л., Цветкова Е.С., Тов Н.Л. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2: новые перспективы лечения заболеваний человека. *Тер. архив*, 1998, 5, 8-14
14. Кукес В.Г., Остроумова О.Д. "Кардиомагнит". Пособие для врачей, М., Никомед Россия-СНГ, 3-4.
15. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulat.*, 2000, 101, 1206-1215.
16. Patrono C., Collier B., Dalen J. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*, 2001, 119, 39S-63S.
17. Speir E., Yu Z.-X., Ferrans V.J. et al. Aspirin attenuates cytomegalovirus infectivity and gene expression mediated by cyclooxygenase-2 in coronary artery smooth muscle cells. *Circ. Res.*, 1998, 83, 210-216.
18. Weyand C.M., Kaiser M., Yang H. et al. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 457-466.
19. Carreras L.D., Machin S.J., Deman R. et al. Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacycline formation. *Lancet*, 1981, 1, 244-246.
20. Schorer A.E., Wickham N.W.R., Watson K.V. Lupus anticoagulant induces a selective defect in thrombin-mediated endothelial prosta cyclin release and platelet aggregation. *Brit. J. Haemat.*, 1989, 71, 399-407.
21. Lelouche F., Martinuzzo M., Said P. et al. Imbalance of thromboxane/prostacyclin biosynthesis in patients with lupus anticoagulant. *Blood*, 1991, 78, 2894-2899.
22. Forastiero R., Martinuzzo M., Carreras L.O. et al. Anti- β_2 -glycoprotein I antibodies: association with increased urinary excretion of platelet-derived thromboxane urinary metabolites. *Thromb. Haemost.*, 1998, 79, 42-45.
23. Ferro D., Basili S., Roccaforte S. et al., Determinants of enhanced thromboxane biosynthesis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 2689-2697.
24. Алекберова З.С., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. и соавт. Уровни тромбоксана и про-стацилина у больных системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом. *Клинич. мед.*, 1994, 31-35.
25. Alarcon-Segovia D., Boffa M.C., Branch W. et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. *Lupus*, 2003, 12, 499-503.
26. Erkan D., Merrill J.T., Yazici Y. et al. High thrombosis rate after fetal loss in APS: effective prophylaxis with aspirin. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 1466-1467.
27. Erkan D., Yazici Y., Peterson M.G. et al. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatol.*, 2002, 41, 924-929.
28. Erkan D., Lockshin M.D. How much warfarin is enough in APS related thrombosis? *Thromb. Research*, 2004, 114, 435-442.
29. Derksen R.H., de Groot P.G., Kater L. et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52, 689-692.
30. Khamashta M.A., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 993-997.
31. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324, 71-86.
32. Jeddy A.S., Gleason B.L. Aspirin and warfarin versus aspirin monotherapy after myocardial infarction. *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37, 1502-1505.
33. Mohr J.P., Thompson J.L.P., Lazar R.M. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischaemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1444-1451.
34. Zibaeenezhad M.J., Mowla A., Sorbi M.H. Warfarin and aspirin versus aspirin alone in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. *Angiology*, 2004, 55, 17-20.
35. Cervera R., Piette J.-C., Font J. et al. Antiphospholipid Syndrome clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 1019-1027.
36. Brey R.L., Chapman J., Levine S.R. et al. Stroke and the antiphospholipid syndrome: consensus meeting Taormina 2002. *Lupus*, 2003, 12, 508-513.
37. Brey R.L., Levine S.R. APL and the brain: treatment (abstr.). *Lupus*, 2002, 559.
38. Levine S.R., Brey R.L., Tilley B.C. et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA*, 2004, 291, 576-584.
39. Brey R.L. Management of the neurological manifestations of APS - what do the trials tell us? *Thromb. Research*, 2004, 114, 489-499.
40. Gatenby P.A., Controversies in the antiphospholipid syndrome and stroke. *Thromb. Research*, 2004, 114, 483-488.
41. Derksen R.H.W.M., de Groot P.G., Kappell L.J. Low dose aspirin after ischemic stroke associated with antiphospholipid syndrome. *Neurology*, 2003, 61, 111-114.
42. Ruiz-Ieasterza G., Khamashta K.A., Hunt B.J. et al. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome: an analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3,5. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 1164-1169.
43. Lockshin M., Tenedios F., Petri M. et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*, 2003, 12, 518-523.
44. Решетняк Т.М., Мач Э.С., Александрова Е.Н. и соавт. ТромбоАСС в профилактике сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме. *Клинич. мед.*, 1999, 10, 30-35.
45. Alarcon-Segovia D., Sanchez-Guerrero J. Correction of thrombocytopenia with small dose aspirin in the primary antiphospholipid syndrome. *J. Rheumatol.*, 1989, 16, 1359.
46. Derksen R.H.W.M., de Groot P.G., Nieuwenhuis H.K. et al. How to treat women with antiphospholipid antibodies in pregnancy. *Ann. Reum. Dis.*, 2001, 60, 1-3.
47. Derksen R.H.W.M., Khamashta M.A., Branch D.W. Management of the obstetric antiphospholipid syndrom. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 1028-1039.
48. Rai R., Cohen H., Dave M. et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recur-

- rent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *Br. Med. J.*, 1997, 314, 253-257.
49. Khamashta M.A. Hughes Syndrome: antiphospholipid syndrom. Springer-Verlag, London, 2000, 391-396.
 50. Wahl D.G., Bounameaux H., de Moerloose Ph. et al. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. A decision analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 2042-2048.
 51. Wajed J., Ahmad Y., Durrington P. N. et al. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus-proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatol.*, 2004, 43, 7-12.
 52. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение антитромботических препаратов. М., ТОО ЛИА "Эвтания", 1998, 23-37.
 53. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group (2000). Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*, 355, 1295-1302.
 54. Каратеев А.Е. НПВП-индуцированные гастропатии. Методические рекомендации для врачей ревматологов, гастроэнтерологов, терапевтов. М., 2003, 5.
 55. Weil J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*, 1995, 310, 827-830.
 56. Caspi D., Lubart E., Graff E. et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 103-108.
 57. Forel C.M., Ejerblad E., Lindblad P. et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1801-1808.
 58. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 1675-1679.
 59. Segal R., Lubart E., Leibovitz A. et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am. J. Med.*, 2003, 115, 462-466.
 60. Curhan G.C., Knight E.L., Rosner B. et al. Lifetime nonnarcotic analgetic use and decline in renal function in women. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 1519-1524.
 61. Harmankaya O., Basturk T., Ozturk Y. et al. Effect of acetylsalicylic acid and dipyridamole in primary membranoproliferative glomerulonephritis tipe I. *Int. Urol. Nephrol.*, 2001, 33, 583-587.
 62. He J., Whelton P.K., Vu B., et al. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1998, 280, 1930-1935.
 63. Pass S.E., Simpson R.W. Discontinuation and reinstatement of medications during the perioperative period. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 2004, 61, 899-912.
 64. Howard P.A. Aspirin resistance. *Ann. Pharmacother.*, 2002, 36, 1620-1624.
 65. Chamorro A., Escolar G., Revilla M. et al. Ex vivo response to aspirin differs in stroke patients with single or recurrent events: a pilot study. *J. Neurol. Sci.*, 1999, 171, 110-114.
 66. Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. *Lancet*, 1999, 353, 2179-2184.
 67. Johnson E.S., Lanes S.F., Wentworth C.E. et al. Ametaregression analysis of the dose response effect of aspirin in stroke. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 1248-1253.
 68. Berglund U., Wallentin L. Persistent inhibition of platelet function during long-term treatment with 75 mg acetylsalicylic acid daily in men with instabile coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 1991, 12, 428-433.
 69. Kawasaki T., Ozek Y., Igawa T., Kambabayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke*, 2000, 31, 591-595.
 70. Tselepis A.D., Tsoukatos D., Droudes C. et al. Platelet response to the aggregatory effect of platelet activating factor (PAF) ex vivo in patients with acute myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1991, 21, 490-496.
 71. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1809-1817.
 72. Cipollone F, Ciabattini G., Patrignani P. et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*, 2000, 102, 1007-1013.
 73. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin resistance and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk of cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2002, 105, 1650-1655.
 74. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance. *BMJ*, 2004, 328, 477-479.

Поступила 15.05.04