

Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений через призму эффективности и безопасности

Т.Я. Чурсина, канд. мед. наук, К.А. Михалев, кафедра внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней Буковинского государственного медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота (АСК) по своим фармакологическим свойствам и клиническому применению занимает особое место в группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Салицилаты обладают анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. Однако наиболее широкое применение в клинической практике начиная с 80-х годов прошлого века АСК нашла как антитромбоцитарное средство. Из механизмов влияния АСК на гемостаз основное значение придают ее способности селективно и необратимо модифицировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ), катализирующий первый этап биосинтеза простаноидов из арахидоновой кислоты (ацетилирование участка ЦОГ приводит к изменению конфигурации активной области фермента и потере способности связывать арахидоновую кислоту). В невысоких дозах препарат влияет преимущественно на изоформу ЦОГ-1. В результате в циркулирующих в крови тромбоцитах практически прекращается образование тромбоксана A_2 , оказывающего проагрегантное и сосудосуживающее действие, а в клетках эндотелия и слизистой оболочки желудка уменьшается образование простаглицлина (простагландина I_2), угнетающего агрегацию тромбоцитов, секрецию кислоты в желудке и оказывающего сосудорасширяющее действие. Уменьшается также образование простаглицлинов E_2 , D_2 и F_2 . Образование тромбоксана A_2 угнетается на весь период жизни тромбоцита (7–10 сут). Не исключается способность АСК инактивировать ЦОГ в относительно зрелых мегакариоцитах. Поэтому, несмотря на быстрое выведение, влияние препарата сохраняется длительное время. Поскольку ежедневно обновляются около 10% тромбоцитарного пула, через 5–6 сут после приема АСК нормально функционируют примерно 50% тромбоцитов [5, 8, 20].

Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют, что действию АСК на ЦОГ в тромбоцитах может быть присущ эффект насыщения, наступающий при использовании малых доз (75–150 мг). Влияние низких доз АСК на синтез простаглицлина не столь выражено и менее продолжительно из-за меньшей чувствительности к действию препарата ЦОГ, содержащейся вне тромбоцитов, а также способности клеток, обладающих ядром, синтезировать новые молекулы фермента вместо прекративших функциональную активность. Кроме того, простаглицлин может синтезироваться с помощью изоформы ЦОГ-2, для угнетения которой требуются более высокие дозы препарата и более короткие интервалы между его приемами [2, 20].

Возможность использования АСК как антитромботического препарата впервые была сформулирована Дж. Вейном в 1971 г., а первые сообщения о клиническом подтверждении гипотезы о профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью препаратов с антитромботическими эффектами были опубликованы в 70-х годах прошлого века [2, 5, 19, 20].

АСК является уникальным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, по своим характеристикам соответствующим основным требованиям, предъявляемым к антитромбоцитарным препаратам, используемым для лечения и предотвращения острых и отдаленных ишемических последствий атеросклероза и связанных с ними смертельных исходов [7, 30]. В соответствии с международными рекомендациями назначение АСК показано всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (то есть при риске развития сердечно-сосудистого события >10% за 10 лет). Польза от применения АСК увеличивается с повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [14, 17, 22, 24, 25, 27]:

- в группе высокого риска развития инфаркта миокарда (ИМ) польза АСК несомненна;
- возможные осложнения лечения одинаковы у пациентов с различным кардиоваскулярным риском;
- у пациентов среднего риска решение о применении препарата необходимо принимать индивидуально с учетом соотношения польза/риск. При низком риске АСК не назначают. В соответствии с современными рекомендациями, базирующимися на данных крупных рандомизированных исследований, АСК рекомендована [6, 13, 14]:
- для первичной профилактики ИМ у больных из группы высокого риска;
- для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (ИМ, нестабильная и стабильная стенокардия, чрескожная реваскуляризация миокарда, шунтирование коронарных артерий, ишемический инсульт и преходящие нарушения мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий и др.);
- при фибрилляции предсердий у больных с умеренным риском развития тромбоемболических осложнений или при противопоказаниях к назначению антикоагулянтов прямого действия (АКНД);
- при ревматическом митральном стенозе (если не используются АКНД);
- дополнительно к АКНД у отдельных больных с механическими искусственными клапанами сердца.

Для успешного проведения профилактического лечения особенно важно формирование совместного решения врача и пациента о необходимости такого шага. Серьезной проблемой при осуществлении первичной профилактики является опасение врачей в связи с возможным развитием нежелательных эффектов АСК, в частности, негативного действия препарата на пищеварительный тракт (ПТ). Профилактический прием АСК имеет свою психологическую специфику в том, что для пациента прием препарата не связан с сиюминутным улучшением состояния здоровья или повышением качества жизни.

И, в первую очередь, этот тезис актуален при проведении первичной профилактики. В этом контексте усилия, направленные на снижение риска нежелательных реакций (прежде всего со стороны ПТ), повышение переносимости и комплаентности к АСК являются ключевыми для реализации профилактического действия препарата [4].

В механизмах *ульцерогенного действия НПВС*, в первую очередь салицилатов, безусловно, особое значение имеет их раздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток [23]. Однако ведущая роль принадлежит способности этих веществ ингибировать в тканях желудка биосинтез простагландинов и тем самым уменьшать защитную (протекторную) функцию слизистой оболочки и вызывать нарушение капиллярного кровотока в ней, поскольку простагландины участвуют в регуляции кровоснабжения тканей желудка и в процессах синтеза муцина — одного из важнейших компонентов защитного барьера слизистой оболочки [4, 19, 20].

Язвы и эрозии желудка, образовавшиеся в результате побочного действия НПВС, чаще всего, но не всегда, локализованы на малой кривизне желудка, нередко множественные, отличаются выраженной кровоточивостью и часто приводят к значительным (иногда — фатальным) кровотечениям. Не всякое желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), возникшее в ответ на действие АСК, свидетельствует об образовании язв желудка, однако эрозии и язвы, образовавшиеся в результате ее действия, часто сопровождаются ЖКК.

Клинические проявления язв, образовавшихся в результате действия салицилатов и других НПВС, в отличие от язвенной болезни, обычно весьма незначительны. Они редко сопровождаются выраженным болевым синдромом, что обусловлено противовоспалительным, а потому — обезболивающим действием НПВС, вызвавших образование язв. Кроме того, эти язвы желудка, в отличие от язв при язвенной болезни, быстро рубцуются при лечении традиционными противоязвенными препаратами. Риск ЖКК с возрастом повышается как при приеме АСК, так и без такового. Помимо возраста, к наиболее значимым факторам риска развития ЖКК относятся пол, язвенный анамнез, использование других НПВС. При комбинировании АСК с другими НПВС риск массивного кровотечения увеличивается в 4 раза по сравнению с таковым при приеме только АСК. При наличии ЖКК в анамнезе риск развития массивного кровотечения у пациентов, принимающих АСК, выше в 2–3 раза, у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Риск массивного ЖКК повышается при нелеченной артериальной гипертензии и сопутствующем использовании антикоагулянтов [2, 8, 9, 17].

В 2009 г. в журнале *The Lancet* был опубликован метаанализ рандомизированных клинических исследований по оценке *эффективности и безопасности применения АСК в первичной и вторичной профилактике сосудистых событий* (ИМ, инсульта и смерти от сосудистых заболеваний) [15]. Он основывался на данных 6 исследований по первичной профилактике (включавших около 95 тыс. пациентов группы низкого риска) и 16 — по вторичной (17 тыс. пациентов группы высокого риска). Результаты метаанализа показали, что применение АСК для первичной профилактики способствует пропорциональному снижению риска развития серьезных сосудистых событий на 12% ($p=0,0001$), главным образом, за счет снижения почти на 1/5 риска нефатального ИМ ($p<0,0001$). Прием АСК практически не оказал влияния на частоту возникновения инсульта (в том числе частота геморрагического инсульта составила 0,04% по сравнению с 0,03% для плацебо; $p=0,05$). Не выявлено различий в показателях смертности от сосудистых причин (0,19% в год) по сравнению с группой контроля. Частота возникновения больших ЖКК и других экстракраниальных кровотечений при приеме АСК составила 0,1%.

По результатам этого и нескольких других метаанализов, касающихся преимуществ, недостатков и анализа результатов лечебных методик, рабочей группой по профилактическим медицинским услугам США разработаны следующие *рекомендации по использованию АСК для первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний* [12, 14, 18]:

- АСК показана мужчинам в возрасте 45–79 лет, когда потенциальная выгода от ее приема для профилактики ИМ выше потенциального вреда (развития ЖКК) (рекомендация класса А);
- польза от назначения АСК у женщин в возрасте 55–79 лет с целью профилактики и снижения частоты развития ишемического инсульта существенней, чем потенциальный вред от увеличения частоты ЖКК (рекомендация класса А);
- недостаточно данных, чтобы оценить баланс пользы и вреда от приема АСК для профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин в возрасте 80 лет и старше;
- не рекомендовано использование АСК для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин моложе 55 лет и мужчин моложе 45 лет (рекомендация класса D).

Сегодня АСК должны получать все лица с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф при отсутствии абсолютных противопоказаний (эрозивно-язвенные поражения ПТ в обострении, ЖКК, геморрагический диатез, повышенная чувствительность к АСК, I–III триместры беременности) с учетом относительных противопоказаний (хроническая и рецидивирующая язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, бронхиальная астма, гиперчувствительность к противовоспалительным препаратам, поражение почек в анамнезе, почечная и печеночная недостаточность, период лактации) [16].

Пути профилактики гастротоксичности АСК являются [1, 3, 11, 17]:

- использование низких доз препарата,
- учет факторов риска (в т. ч. инфекции *H. pylori*),
- выбор оптимальной лекарственной формы.

Оптимальная доза АСК для профилактики кардиоваскулярных событий не установлена. По результатам исследований для первичной профилактики наиболее удачными были следующие режимы дозирования: 75 и 150 мг в день, 150 и 325 мг через день. Доза 75 мг/день, вероятно, столь же эффективна, как и более высокие дозы. С увеличением дозы повышается риск возникновения кровотечений [10, 11, 14].

Быстрое всасывание АСК, уменьшающее продолжительность ее раздражающего действия на слизистую оболочку желудка, достигается при наиболее оптимальном для этого процесса значении рН желудочного сока 2,5–3. Более значительная нейтрализация кислотности желудочного сока (доведение рН до значений, превышающих 3–3,5), применяемая в целях предотвращения *ульцерогенного действия АСК* и других салицилатов, с одной стороны, может действительно устранить фактор риска — повышенную кислотность, которая способствует *ульцерогенному действию салицилатов*, но, с другой стороны, при значительном повышении рН желудочного сока (выше оптимальных значений) всасывание салицилатов в кровь выражено замедляется, и их раздражающее действие на слизистую оболочку существенно возрастает [2, 31]. С этих позиций, вероятно, следует дифференцированно (с учетом рН желудка) подходить к назначению лекарственных форм АСК, в которых, помимо действующего вещества, содержатся антациды (например, магния гидроксид). Хотя, по мнению отдельных авторов, подобные лекарственные формы АСК обладают значительно меньшим, чем обычные ее лекарственные формы, *ульцерогенным действием* [1, 11]. Однако не все исследователи разделяют это мнение, вполне обоснованно полагая, что противоречивость имеющихся результатов и мнений диктует необходимость проведения дальнейших клинических испытаний этих лекарственных форм.

Наибольшее количество данных об эффективности и безопасности по сравнению с другими лекарственными формами АСК (с контролируемым высвобождением, основными с антацидами), созданными с целью уменьшения ее основного нежелательного эффекта, имеется для покрытых кишечнорастворимых форм АСК. При применении такой лекарственной формы вследствие того, что таблетки покрыты кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается не в желудке (оболочка эффективно блокирует растворение препарата в желудке), а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки [2, 9].

Одним из рациональных способов предотвращения ulcerогенного действия салицилатов и других НПВС, по мнению некоторых клиницистов, является одновременное с ними назначение больному препаратов простагландина Е, в частности мизопростола, однако и эта рекомендация нуждается в дальнейших клинических исследованиях [28, 29].

В реальной практике больной нередко принимает несколько препаратов одновременно (или комбинированные лекарственные формы с фиксированной дозой каждого из компонентов). При сочетанном применении необходимо учитывать, что ulcerогенное действие большинства НПВП при комбинировании их друг с другом, как правило, потенцируется, однако ulcerогенное действие АСК парадоксально уменьшается под влиянием парацетамола. Усиливаются ulcerогенное действие НПВС и под влиянием алкоголя, резерпина, а возможно, и кофеина.

При необходимости сочетания АСК с другими препаратами, усиливающими ее негативное влияние на слизистую оболочку верхних отделов ПТ, или в случае отягощенного язвенного анамнеза рекомендуют проводить контролируемую фармакологическую блокаду выработки соляной кислоты ингибитором протонной помпы с поддержанием рН желудка >6 [8, 9]. При этом необходимо учитывать, что в условиях значительно ошелачивания желудочного содержимого некишечнорастворимые формы АСК могут длительно воздействовать на слизистую оболочку желудка. При лечении таких пациентов, вероятно, также предпочтительными лекарственными формами АСК являются кишечнорастворимые.

При сравнении безопасности различных форм АСК с использованием эндоскопии была показана достоверно более низкая частота эрозивно-язвенных поражений ПТ при применении кишечнорастворимых форм АСК. Однако их потенциальная способность снижать частоту серьезных ЖКК требует дополнительных доказательств [1].

Тем не менее преимущество таких «улучшенных» лекарственных форм АСК как минимум заключается в их лучшей переносимости, что в свою очередь ведет к уменьшению случаев отказа от приема препаратов и повышению приверженности лечению.

Абсорбция АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, замедлена на 3–6 ч по сравнению с обычными (без такой оболочки) таблетками [16]. При необходимости достижения быстрого эффекта, например, при остром коронарном синдроме, следует применять АСК в лекарственной форме, не покрытой кишечнорастворимой оболочкой.

Для длительного приема внутрь следует использовать лекарственные формы, наиболее безопасные для пациента. Нельзя не согласиться с точкой зрения, что окончательным критерием целесообразности применения той или иной лекарственной формы АСК могут быть только доказательства их способности влиять на риск тех событий, предотвращению которых должно способствовать назначение препарата. В связи с этим АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, являются наиболее предпочтительными.

Сегодня доказательства эффективности и безопасности АСК как антитромбоцитарного препарата получены в крупных рандомизированных исследованиях, выполненных в основном с обычной лекарственной формой этого препарата. Из «улуч-

шенных» форм АСК наибольшее количество данных, подтверждающих эффективность и безопасность, имеют кишечнорастворимые формы [1, 21, 26].

Источники

1. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как лекарственное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительнее с позиций доказательной медицины? / О.В. Аверков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 2. – С. 61–68.
2. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология. Психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология / Р.Г. Бороян. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 422 с.
3. Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота — ключевая позиция в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений / Ю.А. Карпов // Здоров'я України. – 2009. – № 10. – С. 11–13.
4. Рафальский В.В. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата / В.В. Рафальский, А.В. Крикова, А.Н. Багликов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 1–6.
5. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Литтерра, 2005. – 972 с.
6. Сидорова Н.Н. «Аспиринотерапия» — три вопроса кардиологу / Н.Н. Сидорова // Therapia. – 2008. – № 4. – С. 34–37.
7. Современный взгляд на позицию ацетилсалициловой кислоты в профилактике тромбозов и эмболий / Мартынов А.И., Гороховская Г.Н., Аветян Н.Г. [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 3. – С. 89–95.
8. Фадеенко Г.Д. Антиромбоцитарная терапия: как снизить риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта? / Г.Д. Фадеенко // Здоров'я України. – 2009. – № 10. – С. 42–43.
9. ACCF/AHA/ASA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / Bhatt D., Scheiman J., Abraham N. [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1894–1909.
10. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / Smith S. Jr., Allen J., Blair S. [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363–2372.
11. Antiplatelet effect of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomised, double-blind, placebo controlled trial of regular and enteric coated formulations in men and women / Ridker P., Hennekens C., Toffer G. [et al.] // J. Cardiovascular Risk. – 1996. – Vol. 3. – P. 209–212.
12. Antithrombotic Trialist's Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialist's Collaboration // British Medical Journal. – 2002. – Vol. 324. – P. 7329. – P. 71–86.
13. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial / Fowkes F., Price J., Stewart M. [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 303, № 9. – P. 841–848.
14. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 373, № 9678. – P. 1849–1860.
15. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials / Baigent C., Blackwell L., Collins R. [et al.] // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9678. – P. 1849–1860.
16. Aspirin monograph [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.drugs.com/monograph/aspirin.html>.
17. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding / Steinhilb S., Bhatt D., Brennan D. [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2009. – Vol. 150, № 6. – P. 379–386.
18. Berger J. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis / Berger J., Brown D., Becker R. // American Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 121, № 1. – P. 43–49.
19. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / Bonow R., Mann D., Zipes D., Libby P. – Saunders, 2011. – 2048 p.
20. Brunton L., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics / L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman. – McGraw-Hill, 2011. – 1808 p.
21. 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. – Vol. 357. – P. 89–95.
22. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. [et al.] // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2007. – Vol. 14, Suppl. 1. – P. 1–40.
23. Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat / Tarnawski A., Stachura J., Gergely H., Hollander D. // European Journal of Clinical Investigation. – 1990. – Vol. 20. – P. 432–440.
24. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology / Bassand J.-P., Hamm C., Ardissino D. [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P. 1598–1660.
25. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. Garcia, D. Ardissino [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1341–1381.
26. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. – 1988. – Vol. 2. – P. 349–360.
27. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of European Society of Cardiology / Van de Werf F., Bax J., Betriu A. [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909–2945.
28. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens / Raskin J., White R., Jackson J. [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1995. – Vol. 123, № 5. – P. 344–350.
29. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Silverstein F., Graham D., Senior J. [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1995. – Vol. 123, № 4. – P. 241–249.
30. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / Becker R., Meade T., Berger P. [et al.] // Chest. – 2008. – Vol. 133, Suppl. 6. – P. 776S–814S.