

Кардиомагнил: улучшение приверженности к лечению за счет снижения частоты побочных эффектов

Е.И. Емелина

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются основной причиной смертности больных во всем мире, поэтому их профилактика является приоритетным направлением современной медицины. Ведущее место среди сердечно-сосудистых заболеваний занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) (51%) и инсульт (27%), развитие которых обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий [1].

Поврежденная эндотелиальная поверхность сосуда инициирует процесс свертывания крови, что вместе с замедлением кровотока в таких местах способствует развитию тромбоза. То есть атеросклероз, характеризующийся образованием атеросклеротических бляшек, и тромбообразование на их поврежденной поверхности тесно связаны друг с другом, что описывается объединяющим термином “атеротромбоз”. Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности; при коронарной локализации атеротромбоза – проявлениям ИБС: от стабильных форм до острого коронарного синдрома; при локализации процесса в артериях нижних конечностей – симптомам перемежающейся хромоты [2].

Использование препаратов, ингибирующих агрегацию тромбоцитов, является наиболее обоснованным для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза. Один из наиболее распространенных препаратов, применяемых для профилактики сердечно-сосудистых событий, – ацетилсалициловая кислота (АСК).

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, препятствуя образованию метаболитов арахидоновой кислоты и тромбоксана A_2 – мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов. Отсутствие у тромбоцитов ядра лишает их способности синтезировать белки. Блокада синтеза тром-

боксана при лечении АСК сохраняется на всем протяжении жизни тромбоцитов, так как ингибирование ЦОГ необратимо, ресинтез ее невозможен, а пул тромбоцитов ежедневно обновляется лишь на 10% [3].

Циклооксигеназа имеет две изоформы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Несмотря на то что АСК блокирует обе изоформы, ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления. Поэтому для осуществления противовоспалительного (ЦОГ-2-зависимого) эффекта АСК требуются большие ее дозы. Ингибирование ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простаглицлин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза, однако блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как влияние АСК на образование простаглицлина осуществляется за счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в эндотелиальных клетках. Поэтому малые и даже средние дозы АСК при достаточном подавлении образования тромбоксана минимально угнетают синтез простаглицлина – как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, период ее полувыведения – 15–20 мин. Максимальная концентрация АСК в плазме достигается через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч после перорального приема [4, 5].

Как первичная, так и вторичная профилактика тромботических осложнений с помощью АСК у широкого круга пациентов в настоящее время является рутинной, ее необходимость не вызывает сомнений.

В исследовании SAPAT у больных со стабильной стенокардией напряжения, принимавших АСК, продемонстрировано снижение риска инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности – на 22–32% [6].

В ряде исследований выявлено преимущество использования АСК у больных с нестабильной стенокардией и

Елена Ивановна Емелина – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

острым ИМ. Согласно данным исследования ISIS-2, применение АСК в остром периоде ИМ уменьшало сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту повторных ИМ – на 49%. Использование АСК у больных с нестабильной стенокардией снижало риск смерти и развития ИМ более чем на 50%.

Наличие сахарного диабета способствует прогрессированию атеросклероза, а непосредственной причиной смерти таких больных в большинстве случаев является ИБС. Американская диабетологическая ассоциация (2006) рекомендует назначение аспирина всем больным диабетом с уже имеющимися макрососудистыми осложнениями, а также пациентам старше 40 лет при наличии сопутствующих факторов риска (отягощенный семейный анамнез, гипертония, курение, гиперлипидемия или альбуминурия) с целью первичной профилактики [7, 8].

Ацетилсалициловая кислота относится к антитромбоцитарным средствам, наиболее широко изученным в рамках первичной профилактики инсульта. Выделены категории лиц с повышенным риском ишемических церебральных осложнений, которым показано назначение АСК. К ним относятся женщины старше 70–75 лет, лица с бессимптомным каротидным атеросклерозом, пациенты моложе 65 лет без дополнительных факторов риска, а также больные с коронарной патологией.

Изучен вопрос о назначении аспирина в остром периоде ишемического инсульта. Раннее начало лечения АСК в острой фазе ишемического инсульта (в первые 48 ч) приводит к достоверному уменьшению смертности, риска повторного инсульта и улучшению неврологического восстановления. При этом данные доказательной медицины в отношении пользы от применения других тромбоцитарных антиагрегантов в рамках первичной профилактики и лечения в остром периоде инсульта на сегодняшний день отсутствуют [9].

Хорошо изучен эффект АСК и во вторичной профилактике инсульта. Результаты метаанализа The Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTС, 2002) показали, что прием АСК в низких дозах снижает риск повторного инсульта на 23%, а сердечно-сосудистая смертность снижается на 22%. В исследовании SALT по изучению эффективности низких доз АСК в профилактике повторного инсульта и смертности у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, получены данные о том, что назначение антитромбоцитарной терапии способствовало сокращению числа случаев нефатального инсульта в среднем на 25%, а сосудистой смертности – на 23% [10].

Ацетилсалициловая кислота является эффективным препаратом вторичной профилактики у пациентов с окклюзирующими поражениями сосудов, широко применяется при вмешательствах на коронарных артериях. Применение АСК в раннем периоде после операции коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов в среднем на 50%. Ацетилсалициловая кислота с успехом применяется при проведении чрескожных коронарных вмеша-

тельств. В этих случаях АСК подавляет активацию тромбоцитов, связанную с повреждением эндотелия после интракоронарных вмешательств, и таким образом препятствует развитию раннего стенозирования стента или рестенозирования коронарных артерий [11].

Несмотря на обширную доказательную базу и наличие четких рекомендаций по использованию антитромбоцитарных препаратов, частота их назначения остается ниже необходимой [22]. Это отчасти связано с боязнью осложнений такого лечения, прежде всего геморрагических. Серьезным осложнением является геморрагический инсульт. Риск его увеличивается, если у пациента повышено артериальное давление, поэтому у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, перед назначением АСК необходимо стабилизировать уровень артериального давления. Однако жизнеугрожающие церебральные и желудочно-кишечные кровотечения возникают достаточно редко [12, 13].

Другой немаловажной проблемой является аспириноиндуцированная гастропатия, ухудшающая переносимость АСК и снижающая приверженность больных к лечению. Развитие язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки или неязвенной диспепсии является основной причиной отказа пациентов от приема АСК [24].

Механизм развития аспириноиндуцированной гастропатии связан с угнетением активности ЦОГ-1, это приводит к снижению синтеза простагландинов и простаглицлина в слизистой оболочке желудка, что уменьшает в ней кровоток и секрецию слизи и бикарбонатов. Кроме того, нарушается нормальная пролиферация эпителиоцитов, реконструкция экстрацеллюлярного матрикса и полноценный ангиогенез.

Снижение синтеза простагландинов не единственная причина развивающейся гастропатии. Другие повреждающие механизмы АСК связаны с активацией перекисного окисления липидов и индукцией апоптоза эпителиоцитов. Продуктом деацилирования АСК является салицилат, оказывающий локальное негативное воздействие на слизистую оболочку, повышая проницаемость клеточных мембран и изменяя ионный транспорт. В создающихся условиях агрессивные факторы желудка – пепсин и соляная кислота – значительно легче реализуют свое повреждающее действие.

Определены факторы, повышающие риск развития осложнений на фоне применения АСК. К ним относятся отягощенность анамнеза по какой-либо патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), необходимость двойной антитромбоцитарной терапии/приема антикоагулянтов, других нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, возраст старше 60 лет [14].

Несмотря на наличие побочных эффектов АСК, положительное влияние препарата в отношении профилактики грозных сердечно-сосудистых событий, безусловно, превалирует [13, 16–19].

Побочные эффекты, естественно, снижают приверженность пациентов к лечению, что вносит существенный вклад в так называемую “аспиринорезистентность”, или “вариабельность действия аспирина”. Возможно, часть пациентов, которых аспирин якобы не смог защитить от тромботических осложнений, просто его не принимали [25, 26]. Поэтому любая возможность повышения комплаентности больных, прежде всего за счет повышения безопасности терапии АСК, является высокоактуальной. Таких возможностей в настоящий момент несколько.

Существует четкая линейная зависимость между суточной дозой АСК и частотой развития неблагоприятных явлений. По данным исследования CURE, частота желудочно-кишечных кровотечений напрямую зависит от дозы АСК: при дозе менее 100 мг/сут жизненно опасные кровотечения наблюдались у 1,2% больных, при дозе от 100 до 161 мг/сут – у 1,7% и при дозе более 200 мг/сут – у 2,5%. Риск других осложнений со стороны ЖКТ также является дозозависимым.

Прием АСК в дозах менее 75 мг/сут является неэффективным, а в дозах более 150 мг/сут сопряжен с неблагоприятным изменением баланса польза/риск [15]. Учитывая, что максимальное снижение риска сердечно-сосудистых событий ассоциировано с дозой АСК 75–150 мг/сут, в имеющихся отечественных и зарубежных рекомендациях четко прописан именно этот диапазон. В национальных рекомендациях по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (ВНОК, 2009) подчеркивается, что для длительного лечения следует использовать минимально эффективную дозу АСК 75 мг/сут. Специально подчеркивается, что при использовании малых доз действие АСК на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбосана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицлина. Также акцентируется внимание на том, что при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и простаглицлина E_2 слизистой оболочкой желудка, что может ослаблять его местный ульцерогенный эффект [20].

Другим способом повышения безопасности терапии АСК является защита ЖКТ. Пациентам, принимающим АСК и имеющим риск развития осложнений со стороны ЖКТ, следует одновременно с АСК назначать ингибиторы протонного насоса. При наиболее высоком риске показано проведение стандартных схем эрадикации *H. pylori*. Если на фоне приема АСК все-таки развилось язвенное кровотечение, замена АСК другими антитромбоцитарными препаратами с целью уменьшения риска повторного язвенного кровотечения не рекомендуется. Клинически более эффективным в подобной ситуации является использование комбинации низкой дозы АСК – 75 мг/сут с ингибиторами протонного насоса до излечения язвы и устранения *Helicobacter pylori*. Решение о прекращении приема АСК после случившегося острого язвенного кровотечения следует принимать индивидуально, на основании оценки со-

стояния сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, с учетом потенциально возможных тромботических и геморрагических осложнений [21].

Проводилось сравнение гастроэнтерологической безопасности АСК и клопидогрела при применении их в сочетании с ингибитором протонной помпы у больных, перенесших желудочно-кишечное кровотечение. При наблюдении этих пациентов в течение года получены данные о большей частоте повторных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел (8,6%), чем у больных, получавших АСК (0,7%) [22, 23].

Профилактика и лечение гастродуоденальных повреждений на фоне приема АСК с помощью синтетических аналогов простаглицлинов сопряжена с частым развитием побочных эффектов, в частности диареи, что ограничивает их применение [24].

Кишечно-растворимые формы АСК не позволили решить проблему возникновения осложнений со стороны ЖКТ в связи с тем, что развивающиеся побочные эффекты АСК обусловлены не только местным, но и системным ее влиянием. Повреждающие механизмы при этом связаны с индукцией апоптоза, снижением синтеза простаглицлинов и других веществ, защищающих слизистую ЖКТ [25, 26].

Кардиомагнил объединяет две наиболее эффективные стратегии снижения частоты побочных действий АСК – ее оптимальное дозирование и гастропротекцию. Кардиомагнил – это соединение АСК в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг – с невсасываемым антацидом – гидроксидом магния.

Невсасываемые антациды – наиболее часто используемые препараты для лечения заболеваний желудка, в том числе язвенной болезни. Гидроксид магния снижает протеолитическую активность желудочного сока через адсорбцию пепсина и соляной кислоты, повышение pH среды, в результате чего пепсин инактивируется. Кроме того, гидроксид магния также обладает обволакивающими свойствами, связывает лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка. Для профилактики осложнений важными являются также цитопротективные свойства антацидов. Их способность предотвращать возникновение поврежденной слизистой оболочки желудка показана в экспериментальных и клинических условиях. Цитопротективный эффект антацидов связан с повышением синтеза простаглицлинов в стенке желудка, усилением секреции бикарбонатов и увеличением гликопротеинов желудочной слизи. Гидроксид магния, входящий в состав Кардиомагнила, является наиболее быстродействующим антацидом в отличие от гидроксида алюминия. Поскольку АСК быстро всасывается в желудке и ее значимые концентрации в плазме достигаются уже через 15–20 мин, скорость антацидного действия имеет большое значение. Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что гидроксид магния не влияет на всасываемость АСК, при этом защитное действие антацида на слизистую оболочку желудка

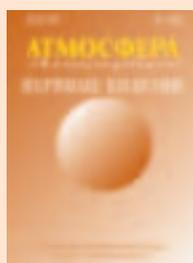
улучшает переносимость препарата при длительном применении. Эффект от быстродействующего антацида, содержащегося в Кардиомагниле, позволяет преодолеть побочные явления со стороны ЖКТ, что определяет хорошую переносимость препарата и позволяет пациенту принимать его в течение длительного времени с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Важное преимущество Кардиомагнила обусловлено еще и тем, что он содержит минимальные рекомендованные дозы АСК – 75 и 150 мг, позволяющие добиться эффективности в лечении больного при минимальном риске развития нежелательных эффектов. Кроме того, Кардиомагнил, представленный в двух эффективных дозах, дает врачу возможность выбора с учетом конкретной клинической ситуации, анамнеза больного и существующих факторов риска.

Кардиомагнил является широко используемым в клинической практике антитромбоцитарным препаратом, рекомендованным как для вторичной, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Хорошая переносимость и доступность этого препарата способствуют приверженности больных к лечению. Эффективность Кардиомагнила в сочетании с его безопасностью определяет возможность длительного применения препарата, что является залогом успеха лечения.

Список литературы

1. Чазов Е.И. // Тер. архив. 2008. Т. 80. № 8. С. 11.
2. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. // Атеросклероз. 2009. Т. 1. № 2. С. 38.
3. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. // Трудный пациент. 2008. № 11. С. 25.
4. Лупанов В.П. // Рус. мед. журн. 2007. Т. 15. № 16. С. 1245.
5. Анти тромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. № 8. Прилож. 6.
6. Лупанов В.П. // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13. № 15. С. 1053.
7. De Berardis G. et al. // Br. Med. J. 2009. V. 339. P. b4531.
8. Haynes R. et al. // Br. Med. J. 2009. V. 339. P. b4596.
9. Явелов И.С. // Неврол., нейропсихиатр. и психосомат. 2009. № 1. С. 30.
10. Остроумова О.Д. и др. // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 5. С. 144.
11. Лагуа П.Г., Карпов Ю.А. // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18. № 21. С. 1.
12. Fowkes F.G. et al. // JAMA. 2010. V. 303. № 9. P. 841.
13. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C. et al. // Lancet. 2009. V. 373. P. 1849.
14. Лапина Т.Л. // Рус. мед. журн. 2007. Т. 9. № 2. Прилож. С. 58.
15. Жиров И.В. // Рац. фармакотер. в кардиол. 2010. Т. 6. № 5. С. 745.
16. US Preventive Services Task Force; Calonge N. et al. // Ann. Intern. Med. 2009. V. 150. № 6. P. 396.
17. Algra A., Greving J.P. // Lancet. 2009. V. 373. P. 1821.
18. Campbell C.L. et al. // JAMA. 2007. V. 297. P. 2018.
19. Patrono C., Baigent C. // Nat. Rev. Cardiol. 2010. V. 7. № 6. P. 306.
20. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Комитет экспертов ВНОК // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2008. Т. 7. № 6. Прилож. 4. С. 1.
21. Вовк Е.И. и др. // Новости фармакол. 2009. № 3. С. 51.
22. Недогода С.В. // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 10. С. 127.
23. Карпов Ю.А. // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 16. С. 1554.
24. Cayla G. et al. // Int. J. Cardiol. 2010. Nov 17. Epub ahead of print.
25. Fitzgerald R., Pirmohamed M. // Pharmacol. Ther. 2011. Feb 2. Epub ahead of print.
26. Postuia M. et al. // Kardiol. Pol. 2010. V. 68. № 4. P. 403. Discussion 412. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166