

Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены?

О.Д. Остроумова, В.М. Фомина, Е.Г. Шорикова

В статье рассмотрены вопросы использования ацетилсалициловой кислоты в рамках первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у разных групп пациентов. Особое внимание уделено вопросам безопасности антитромбоцитарной терапии – использованию оптимальных доз, применению специальных форм ацетилсалициловой кислоты и т.д.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота.

В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) является основой антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Ацетилсалициловая кислота – эффективный анти-тромботический препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 – индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора [1]. Необратимость ингибирования ЦОГ-1 и ряд других факторов приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана при терапии АСК сохраняется на протяжении 7–10 дней (период жизни тромбоцитов). Как известно, ЦОГ имеет две изоформы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ацетилсалициловая кислота блокирует обе эти изоформы, однако 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 (ЦОГ2-зависимого) эффекта АСК требуются значительно большие дозы.

Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простациклин – важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простациклина увеличивает риск тромбоза. Блокада

тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах, в то время как эффекты АСК в отношении образования простациклина осуществляются за счет ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [1].

Малые и даже средние дозы АСК при достаточном воздействии на образование тромбоксана минимально угнетают синтез простациклина – 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, ее период полувыведения составляет всего 15–20 мин. Пиковая (максимальная) концентрация АСК в плазме достигается через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч после перорального приема [1].

Вторичная профилактика

Стабильная стенокардия и/или постинфарктный кардиосклероз. Согласно данным метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, назначение АСК пациентам со стабильной стенокардией сопровождается высокодостоверным (33%) снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда (ИМ) + инсульт + сердечно-сосудистая смертность) [2]. Доказательства пользы от назначения АСК больным со стабильной стенокардией были получены в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором было выявлено снижение риска ИМ и внезапной смерти на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности – на 22–32% [3]. Полученные в метаанализе Antithrombotic Trialists' Collaboration результаты с высокой степенью достоверности свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистых событий (ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность) на фоне лечения АСК [2]. Так, назначение АСК позволяет предотвратить 36 серьезных сер-

Ольга Дмитриевна Остроумова – профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова.

Вера Михайловна Фомина – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Елена Гамлетовна Шорикова – зам. главного врача по терапии городской клинической больницы № 70 г. Москвы.

дечно-сосудистых эпизодов, в том числе 18 повторных нефатальных ИМ, 14 смертей от сердечно-сосудистых причин и 5 нефатальных инсультов, на каждую 1000 леченых пациентов.

Состояние после вмешательств на коронарных артериях. У больных, подвергшихся коронарному шунтированию, большинство из которых относится к категории высокого риска, назначение АСК позволяет снизить частоту тромбоза шунтов на 50% [4]. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного проспективного исследования, в котором раннее назначение АСК (в течение 48 ч после операции) способствовало достоверному снижению частоты послеоперационной смерти, риска развития ИМ, инсульта, а также почечной недостаточности и инфаркта кишечника [5]. После чрескожных коронарных вмешательств современные рекомендации предписывают назначение комбинированной антитромботической терапии (АСК в сочетании с клопидогрелом на срок, определяемый в зависимости от типа установленного стента) [6].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость назначения АСК для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска. В первую очередь это больные с мультифокальными проявлениями атеросклероза. Довольно часто у таких больных единственным проявлением заболевания служит верифицированный **атеросклероз периферических артерий нижних конечностей**. Причиной госпитализации и смерти в большинстве таких случаев являются не симптомы хромоты, а тромботические осложнения в различных сосудистых бассейнах, что приводит к развитию ИМ, инсульта. В метаанализе, включавшем 42 исследования (более 9000 больных с атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей), было выявлено, что назначение антитромбоцитарной терапии у этих пациентов снижало суммарный риск развития сосудистых событий на 23% ($p = 0,004$), причем независимо от выбранной тактики лечения – консервативной или хирургической (сосудистое шунтирование или эндоваскулярное вмешательство) [2].

Первичная профилактика

В метаанализе, включавшем 6 проспективных рандомизированных контролируемых исследований (в совокупности 95456 больных), сопоставлялся риск суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ и несмертельного инсульта, а также каждого из этих событий в отдельности, кроме того, анализировалась частота крупных кровотечений [7]. Средняя длительность наблюдения составляла 6,4 года. Применение АСК у 51 342 женщин сопровождалось достоверным уменьшением риска суммы сердечно-сосудистых событий на 12% (отношение шансов (ОШ) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,99; $p = 0,03$), инсульта – на 17% (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97; $p = 0,02$) за счет меньшей частоты ишемических инсультов (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,63–0,93; $p = 0,008$) при отсутствии существенного влияния на частоту геморрагических инсуль-

тов. Частота ИМ, сердечно-сосудистая и общая смертность у получавших АСК существенно не отличались от таковых в группах сравнения. Применение АСК у 44 114 мужчин сопровождалось достоверным уменьшением риска суммы сердечно-сосудистых событий на 14% (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,78–0,94; $p = 0,01$), ИМ – на 32% (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86; $p = 0,001$). При этом риск ишемического инсульта у получавших АСК был выше на 69% (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,04–2,73; $p = 0,03$). Сердечно-сосудистая и общая смертность в группах АСК и сравнения существенно не различались. Использование АСК сопровождалось достоверным увеличением риска крупных кровотечений как у женщин (ОШ 1,68; 95% ДИ 1,13–2,52; $p = 0,01$), так и у мужчин (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,35–2,20; $p < 0,001$) [7]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что прием АСК способствовал снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений за счет влияния на частоту ишемического инсульта у женщин и ИМ у мужчин. При этом независимо от пола увеличивалась частота крупных кровотечений. Из этого следует вывод, что перед назначением АСК с целью первичной профилактики у лиц обоего пола врач должен взвесить ожидаемую пользу, возможный риск и обсудить это с больным. Необходимо тщательно подойти к оценке состояния желудочно-кишечного тракта (изучить жалобы, анамнез, при необходимости провести эзофагогастродуоденоскопию), использовать низкие дозы АСК (75 мг), “защищенные” формы АСК.

В современных рекомендациях обсуждается использование АСК для первичной профилактики инсульта у женщин 55–79 лет и для первичной профилактики ИМ у мужчин 45–79 лет, имеющих дополнительный фактор риска (сахарный диабет, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, курение).

Сахарный диабет. Общеизвестно, что наиболее частыми и опасными осложнениями сахарного диабета являются макроангиопатии, приводящие к развитию атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего различных форм ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардия и др.), и к поражению сосудов головного мозга (транзиторные ишемические атаки, инсульты и т.п.). Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association), Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association) и Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) были разработаны и в мае 2010 г. опубликованы новое научное положение и консенсус экспертов, более жестко регламентирующие применение АСК у лиц с сахарным диабетом [8].

В настоящее время прием АСК в дозах 75–162 мг/сут с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете показан только тем больным, у которых 10-летний риск развития таких осложнений превышает 10%: мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет, имеющим не менее одного дополнительного сердечно-сосудистого фактора риска, при отсутствии повышенного риска кровотечений (наличие в анам-

Результаты непрямого сравнения эффективности различных доз АСК в профилактике сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском (по [2])

Показатель	Доза, мг/сут				Всего
	500–1500	160–325	75–150	<75	
Количество исследований	34	19	12	3	68
Количество больных, абс.	22451	26513	6776	3655	59395
Снижение риска развития сосудистых событий, %	19,0 ± 3,0	26,0 ± 3,0	32,0 ± 6,0	13,0 ± 8,0	23,0 ± 2,0

незе желудочно-кишечного кровотечения, либо язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, либо сопутствующего приема лекарств, повышающих риск кровотечений, – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), варфарина и т.д.) [8, 9].

У остальных пациентов более эффективными мероприятиями первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений являются соблюдение диеты, физические упражнения, контроль гликемии и артериального давления, а также применение статинов. Ацетилсалициловая кислота не рекомендована для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом, если риск у них не превышает 5%: у мужчин моложе 50 лет и у женщин моложе 60 лет без сопутствующих основных сердечно-сосудистых факторов риска, так как в этом случае потенциальный риск развития кровотечений преобладает над потенциальной пользой от назначения АСК.

До появления результатов новых исследований указанные выше дозы АСК могут применяться у лиц с промежуточным риском (от 5 до 10%) сердечно-сосудистых осложнений, у молодых пациентов с одним или более дополнительными факторами риска либо у более пожилых пациентов без дополнительных факторов риска.

Артериальная гипертензия. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-я редакция, 2010 г.), применение АСК в низких дозах (75–150 мг/сут) показано пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Доказано, что польза от снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании АСК превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска геморрагического инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня артериального давления <140/90 мм рт. ст. [10].

В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точки зрения (таблица) [2]. Применение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии так же эффективно, как использование средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1500 мг/сут) доз, но более безопасно [2]. Так, по данным метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения АСК в дозе 500–1500 мг составило 19%, в дозе 160–325 мг – 26%

и в дозе 75–150 мг – 32%. При использовании доз АСК <75 мг/сут отмечен меньший эффект – снижение риска на 13% ($p = 0,05$) [2]. В то же время риск развития “больших” кровотечений был одинаковым при приеме различных доз АСК в пределах до 325 мг/сут: 1,7 для доз <75 мг/сут, 1,5 для доз 75–150 мг/сут и 1,4 для доз 160–325 мг/сут [2].

В Национальных рекомендациях по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (ВНОК, 2009) констатируется, что эффективность АСК в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрирована для широкого диапазона доз – от 30–50 до 1000–1500 мг и *нет оснований полагать, что анти тромботический эффект малых доз (75–100 мг) уступает эффекту больших доз (650–1500 мг)* [11]. Специально подчеркивается, что при использовании малых доз действие АСК на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана 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 желудка, что может ослаблять его местный ульцерогенный эффект.

Вместе с тем АСК имеет ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые хорошо известны. Так, ее использование в дозах, рекомендуемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в 2–4 раза увеличивает риск язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [12–14]. Более того, именно это является основной причиной отказа пациентов от приема АСК [12]. Данный препарат немного увеличивает риск желудочно-кишечных и внутричерепных геморрагий, однако его положительное влияние в отношении профилактики тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеротромбоза, несомненно, превалирует. В связи с изложенным проблема повышения безопасности терапии АСК одна из самых актуальных в практической медицине.

Один из очевидных путей повышения безопасности лечения АСК – снижение дозы, поскольку риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта является дозозависимым (т.е. возрастает с увеличением дозы АСК). Поэтому в Национальных рекомендациях по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза (ВНОК, 2009) подчеркивается, что для длительного лечения следует использовать минимально эффективную дозу АСК – 75 мг/сут [11].

Другое направление в повышении безопасности терапии АСК – это осуществление комплекса специальных профилактических мер по защите желудочно-кишечного тракта. Так, у всех больных с анамнезом язвенной болезни перед началом длительной терапии АСК рекомендуется диагностика и эрадикация *Helicobacter pylori* [12–14].

У пациентов, принимающих АСК и имеющих повышенный риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, целесообразно рассмотреть вопрос об одновременном с АСК назначении ингибиторов протонного насоса [15].

Наконец, еще одним направлением в снижении риска развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема АСК является создание особых лекарственных форм АСК. Большой интерес в этом плане представляет препарат Кардиомагнил, сочетающий в себе АСК (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) и невсасывающийся антацид – гидроксид магния.

Невсасывающиеся антациды являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения заболеваний желудка, в том числе язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя соляную кислоту. Кроме того, невсасывающиеся антациды обладают рядом других положительных свойств. Они снижают протеолитическую активность желудочного сока (посредством адсорбции пепсина, повышения pH среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка [1, 12–14].

Но, пожалуй, самыми важными для профилактики АСК-индуцированных осложнений являются данные о цитопротективном действии антацидов, опубликованные в последние годы. В частности, *антациды в экспериментальных и клинических условиях способны предотвращать возникновение повреждений слизистой оболочки желудка при применении НПВП. Было установлено, что цитопротективный эффект антацидов обусловлен повышением уровня простагландинов в стенке желудка (снижение уровня простагландинов в стенке желудка – основной механизм язвообразования при применении АСК)*, усилением секреции бикарбонатов и увеличением содержания гликопротеинов желудочной слизи [12–14].

Гидроксид магния, входящий в состав Кардиомагнила, кроме того, является наиболее быстродействующим антацидом в отличие от гидроксида алюминия. Это очень важный момент, поскольку АСК быстро всасывается из желудка: значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15–20 мин. При этом результаты специально проведенных исследований показали, что гидроксид магния не оказывает клинически значимого влияния на всасываемость АСК [1, 12–14].

Гораздо менее известны повреждения, вызываемые АСК (так же как и другими НПВП) в тонком и толстом кишечнике. Это скрытые и явные кровотечения, перфорации, обструкции, острый колит и обострение хронических заболеваний кишечника. Эти повреждения были описаны сравнительно недавно. НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта дистальнее двенадцатиперстной кишки встречаются со значительно меньшей частотой, чем в желудке и проксимальной части двенадцатиперст-

ной кишки, тем не менее они развиваются достаточно часто [12–14].

Поражение тонкого кишечника на фоне приема АСК наблюдается чаще, чем в отсутствие ее приема, и может проявляться перфорацией, изъязвлением и стриктурами, а также НПВП-индуцированной энтеропатией. Несколько в большем количестве случаев находят изъязвление слизистой оболочки тонкого кишечника и стриктуры. Наиболее характерны диафрагмоподобные стриктуры, часто с очень небольшим просветом, они характеризуются синдромом обструкции тонкого кишечника. Подобные поражения крайне трудно диагностировать. Всё большее значение приобретает энтероскопия [12–14].

НПВП-индуцированная энтеропатия – это состояние, характеризующееся кровотечением, потерей белка и синдромом мальабсорбции. В соответствующих исследованиях было выявлено, что у лиц, принимающих НПВП, вскоре после начала терапии этими препаратами существенно повышается кишечная проницаемость. Было также обнаружено воспаление тонкого кишечника при приеме НПВП (через 6 мес приема более чем у 50% больных) [12–14].

Пока нет данных о возможных направлениях профилактики поражений тонкого кишечника при приеме АСК. Также остается открытым вопрос о возможном увеличении частоты таких поражений на фоне использования кишечнорастворимых форм АСК.

Поражение толстого кишечника можно разделить на два типа. К первому относят поражения, развивающиеся в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы в слепой, ободочной и сигмовидной кишке), ко второму – те, которые ухудшают течение уже имеющихся изменений (чаще встречаются перфорации при дивертикулезе, обострение хронических воспалительных заболеваний толстого кишечника) [12–14]. Вопросы профилактики этих поражений также не разработаны, очевидно лишь, что использование кишечнорастворимых форм АСК не решает этой проблемы.

Наконец, самым частым побочным эффектом АСК со стороны желудочно-кишечного тракта является диспепсия (по данным некоторых авторов, в 50% случаев и более), причем при эзофагогастродуоденоскопии не выявляются эрозивно-язвенные и воспалительные изменения. Этот вроде бы безобидный симптомокомплекс на самом деле служит наиболее частой причиной отказа пациентов от приема АСК [12–14]. Соединение АСК с гидроксидом магния (Кардиомагнил) позволит резко снизить частоту диспепсии и повысить приверженность пациентов к лечению.

Таким образом, АСК является одним из основных препаратов для эффективной первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Для повышения безопасности терапии АСК рекомендуется использование ее в дозе 75 мг, использование специальных лекарственных форм АСК, при необходимости – сочетание с ингибиторами протонного насоса. При наличии артериальной гипертонии терапию АСК следует начинать по-

сле достижения адекватного контроля артериального давления.

Список литературы

1. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд. М., 2008. С. 616–648.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
3. Juul-Moller S. et al. // Lancet. 1992. V. 340. P. 1421.
4. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 1994. V. 308. P. 159.
5. Manado D.T.; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 1309.
6. King S.B., 3rd, et al. // Circulation. 2008. V. 117. P. 261.
7. Berger J.S. et al. // JAMA. 2006. V. 295. P. 306.
8. Pignone M. et al.; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care. 2010. V. 33. P. 1395.
9. American Diabetes Association // Diabetes Care. 2010. V. 33. Suppl. 1. P. S11.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5.
11. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2009. № 8. Прилож. 6.
12. Ивашкин В.Т. и др. // Рус. мед. журн. 2002. Т. 4. № 2. С. 42.
13. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 2000.
14. Ушкалова Е.А. // Фарматека. 2006. № 11. С. 1.
15. Abraham N.S. et al.; ACCF/ACG/AHA // Circulation. 2010. V. 122. P. 2619. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832



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” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166