

Практические основы терапии ацетилсалициловой кислотой

Е. С. Кропачева

Антитромботическая терапия заняла свое важное место во вторичной и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Основой антитромбоцитарной терапии является ацетилсалициловая кислота (АСК).

За четверть века использования АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) эффективность ее была установлена в 65 исследованиях, в которые вошло в общей сложности почти 60 000 больных с различной патологией, включая острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертонию, сахарный диабет (СД) и другие серьезные факторы риска развития ССЗ. Метаанализ этих исследований, опубликованный в 2002 г., показал, что прием АСК снижает суммарную частоту инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 23% [1]. Результаты этого метаанализа легли в основу клинических рекомендаций по назначению АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

Аспирин и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Эра доказательной базы эффективности АСК у больных с острым ИМ началась с исследования ISIS-2, продемонстрировавшего, что назначение аспирина в остром периоде ИМ достоверно уменьшало сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту повторных ИМ на 49% и частоту ишемических инсультов на 46% [2]. Назначение аспирина при нестабильной стенокардии, по результатам исследований [3–6], уменьшало риск смерти и развития ИМ более чем на 50%.

Назначение антитромбоцитарной терапии обязательно после коронарных вмешательств. Больным, подвергнутому коронарному шунтированию, большинство из которых относится к категории высокого риска, назначение аспирина позволяет снизить частоту тромбоза шунтов на 50% [7]. В 2002 г. были опубликованы результаты крупного проспективного исследования, показавшего, что раннее назначение аспирина (в течение 48 ч после операции) до-

стоверно снижало частоту послеоперационной смерти, риск развития ИМ, инсульта, а также почечной недостаточности и инфаркта кишечника [8]. После чрескожных коронарных вмешательств современные рекомендации предписывают назначение комбинированной антитромботической терапии (аспирин в сочетании с клопидогрелом на срок, определенный типом установленного стента) [9].

Назначение аспирина показано больным стабильной стенокардией, доказательство чего было получено в исследовании SAPAT [10], продемонстрировавшем снижение риска ИМ и внезапной смерти на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности на 22–32%.

Аспирин достаточно давно используется во вторичной профилактике ишемического инсульта. По результатам метаанализа, объединившего результаты 21 исследования по вторичной профилактике инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения, снижение риска повторных сосудистых событий при терапии антиагрегантами составило 22% [1].

Вопрос о назначении аспирина в остром периоде ишемического инсульта до недавнего времени оставался открытым. Данные об эффективности назначения аспирина у этой категории больных были получены в 1997 г. [11, 12]. Объединенный анализ этих исследований показал, что немедленное назначение аспирина больным с острым ишемическим инсультом позволяет предотвратить 9 случаев повторного инсульта и смерти в течение первого месяца лечения и 13 случаев смерти и стойкой инвалидности в последующие 6 мес на 1000 пролеченных больных [1].

Назначение аспирина в настоящее время не вызывает сомнений для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска. В первую очередь это больные с мультифокальными проявлениями атеросклероза. Достаточно часто единственным проявлением заболевания у таких больных является верифицированный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей (АПА НК). Причиной госпитализации и смерти больных АПА НК в большинстве случаев являются не симптомы хромоты, а тромботические осложнения в различных сосудистых бассейнах, что приводит к развитию ИМ, инсульта. Метаанализ 42 исследований [1], включивший более 9000 больных АПА НК, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии снижает суммарный риск развития сосудистых событий на 23% ($p = 0,004$) у этих пациентов, причем независимо от выбранной тактики лечения – консервативной или хирургической (сосудистое шунтирование или эндоваскулярное вмешательство).

Екатерина Станиславовна Кропачева – канд. мед. наук, лаборатория клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Москва.

Аспирин и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Аспирин является единственным из антитромботических препаратов, который в настоящее время используют для первичной профилактики ССЗ.

Изучению значения аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений было посвящено 5 рандомизированных исследований, в которые в общей сложности было включено более 55 000 больных [12–16]. Результаты этих исследований свидетельствуют о 32% снижении риска развития ИМ на фоне приема аспирина, однако расходились в отношении эффективности препарата в предотвращении инсульта и сердечно-сосудистой смерти. Учитывая разницу в полученных результатах в отношении мужчин и женщин, в 2006 г. был проведен метаанализ, охвативший для анализа 6 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, включавших в совокупности около 95 000 больных [17]. Результаты метаанализа продемонстрировали, что при использовании аспирина удается предотвратить примерно 8 ИМ на каждую 1000 мужчин и примерно 2 ишемических инсульта на каждую 1000 женщин. Сердечно-сосудистая и общая смертность в группах вмешательства и сравнения не различалась как у мужчин, так и у женщин.

Учитывая, что регулярный прием аспирина приводит к развитию 2–4 серьезных кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и до 2 геморрагических инсультов на 1000 пролеченных больных на протяжении 5 лет, назначение АСК с целью первичной профилактики показано в том случае, если польза превалирует над риском кровотечений. Считается, что аспирин для длительной первичной профилактики может быть рекомендован в том случае, если предполагаемый риск развития сердечно-сосудистых событий превышает 3% в год и терапия аспирином позволит предотвратить 4–12 коронарных эпизодов. Поэтому назначение аспирина с целью первичной профилактики ИМ рекомендовано мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет, имеющим дополнительный фактор риска (СД, гиперхолестеринемия, артериальную гипертензию, курение). Эксперты считают, что имеющихся доказательств недостаточно для оценки баланса пользы и риска применения аспирина для первичной сердечно-сосудистой профилактики у лиц старше 80 лет [17, 18].

Учитывая полученные данные об отсутствии эффекта от терапии аспирином у женщин в отношении первичной профилактики ИМ, назначение аспирина женщинам в возрасте 55–79 лет может рассматриваться в контексте снижения риска ишемического инсульта.

Современные рекомендации выступают против рутинного использования аспирина для первичной профилактики инсульта у женщин моложе 55-летнего возраста и для первичной профилактики ИМ у мужчин моложе 45-летнего возраста.

Одно из последних обновлений в отношении первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний касается больных СД. Общеизвестно, что наличие СД способствует прогрессированию атеросклероза, а непосред-

ственно причиной смерти таких больных в большинстве случаев является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным, опубликованным в 2007 г., основной причиной смерти больных СД старше 65 лет является ИБС, а инсульт как причина смерти регистрируется у 16% [19]. Учитывая это, в 2007 г. Американская диабетическая ассоциация и эксперты Американской ассоциации кардиологов рекомендовали терапию аспирином в дозе 75–162 мг в качестве первичной профилактики ССЗ у больных СД старше 40 лет, имеющих хотя бы один из дополнительных факторов риска (семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия) [20]. Основой таких рекомендаций послужил ряд исследований, посвященных первичной профилактике ССЗ аспирином, выполненных в 1998–2005 годах, в которые в том числе включались больные СД [12–15, 21–26].

Учитывая противоречия в полученных результатах, а также гетерогенность пациентов в исследованиях, был проведен крупный метаанализ, результаты которого опубликованы в 2010 г. при согласованном мнении Американской диабетической ассоциации и Американской ассоциации кардиологов.

В результатах метаанализа было подчеркнуто, что ограничением исследований является небольшое число включенных больных СД, от 1–2 до 22% максимально, а также превалирование больных СД 2-го типа [12–15, 23–26]. Доза аспирина, назначавшаяся в исследованиях, значительно варьировала и составила от 75 до 500 мг/сут.

Основными выводами метаанализа были:

1. Назначение низких доз аспирина (75–162 мг/сут) показано больным СД с целью первичной профилактики ССЗ в том случае, если риск ССЗ составляет около 10% за 10 лет и нет повышения риска геморрагических осложнений. К категории таких пациентов относятся мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет при наличии одного или более из следующих факторов риска: курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, альбуминурия или семейный анамнез ранней ИБС.

2. Аспирин не рекомендован для первичной профилактики ССЗ у больных с низким риском (мужчины моложе 50 лет и женщины моложе 60 лет без дополнительных факторов риска). Считается, что риск ИБС у этой категории больных менее 5% за 10 лет (меньше потенциального риска геморрагических осложнений).

3. Низкие дозы аспирина (75–162 мг) могут быть рекомендованы для больных СД с промежуточным риском (5–10% за 10 лет). К этой категории пациентов относятся молодые больные с одним и более факторами риска или пациенты старшего возраста без дополнительных факторов риска.

Основные побочные действия аспирина

В настоящее время препараты АСК производятся под разными торговыми названиями (аспирин, тромбо АСС, Кардиомагнил) и отличаются дозой АСК, формой и наличием дополнительных компонентов. Эффективность аспирина в лечении и профилактике ССЗ показана для широкого

диапазона доз: от 75 до 1500 мг. При этом общеизвестно, что ulcerогенный эффект АСК является дозозависимым, поэтому для длительной терапии предпочтительно использовать препараты с минимальной из доказанных доз – 75–100 мг/сут.

Риск геморрагических осложнений повышается при использовании любых антитромботических препаратов. Так, показано, что риск кровотечений при терапии аспирином составляет 0,5% в год. Основной локализацией кровотечений являются верхние отделы ЖКТ. Повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ с развитием эрозий и язв, возникающее на фоне приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), получило название НПВС-индуцированная гастроэнтеропатия. Механизм развития НПВС-индуцированной гастроэнтеропатии связан с угнетением активности циклооксигеназы-1, что приводит к снижению синтеза простагландинов и простагглина в слизистой оболочке желудка.

Принято считать, что прогноз гастроэнтеропатии в большинстве случаев благоприятен: поверхностные эрозии редко приводят к развитию серьезных осложнений, как правило, проходят самостоятельно и не требуют рутинной отмены НПВС. Однако, учитывая малосимптомный характер повреждения, а также высокую частоту так называемых “немых” язв и возможность развития желудочно-кишечного кровотечения как манифестации заболевания, неправильно было бы недооценивать это осложнение. Ориентироваться на симптомы диспепсии также не всегда оправданно именно из-за высокого числа “немых” язв и малосимптомного характера поражения. Поэтому основным методом диагностики НПВС-индуцированной гастроэнтеропатии является эзофагогастродуоденоскопия.

Факторами риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений при приеме НПВС являются: анамнез язвенных кровотечений или перфорации, одновременный прием аспирина с другими НПВС, кортикостероидами или антикоагулянтами. Факторами среднего риска считают наличие анамнеза язвенной болезни, подтвержденная инфекция *Helicobacter pylori*, ранние сроки приема НПВС, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (особенно сердечно-сосудистых).

Как же уменьшить риск НПВС-индуцированной гастроэнтеропатии?

Ориентируясь на использование минимальной из доказанно эффективных доз аспирина, виделось два пути преодоления НПВС-индуцированной гастроэнтеропатии. С одной стороны, это использование кишечнорастворимых форм препарата, с другой – добавление антацида к препарату АСК (Кардиомагнил). Однако необходимо учитывать, что гастродуоденопатия лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием НПВС на слизистую ЖКТ, а в основном обусловлена системным повреждающим действием препарата. Именно поэтому использование покрытых оболочкой форм АСК не может полностью решить эту проблему. Результаты популяционных исследований типа случай–контроль показали, что вероятность возникновения кровотечений из верхних отделов пищеварительного трак-

та одинакова при использовании кишечнорастворимых, буферных форм и обычной АСК [27].

Еще одним способом, призванным уменьшить гастро-токсичность, является комбинирование аспирина с невос-сываемым антацидом. Кардиомагнил выпускается в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 мг АСК и 15,2 мг неабсорбируемого антацида – гидроксида магния – или 150 мг АСК и 30,38 мг гидроксида магния соответственно. Преимущество препарата Кардиомагнил обусловлено, во-первых, тем, что он содержит 75 мг АСК, минимальную рекомендованную дозу. Во-вторых, гидроксид магния инактивирует соляную кислоту, оказывает обволакивающее действие, нейтрализует лизолецин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую ЖКТ. Гидроксид магния обладает выраженными антацидными свойствами, не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока, его отличает быстрота наступления эффекта, а также безопасность при длительном применении в отличие от алюминийсодержащих антацидных препаратов [28–30]. Гидроксид магния не влияет на всасываемость АСК, при этом защитное действие антацида на слизистую оболочку желудка способно улучшить переносимость препарата при длительном применении.

Хотя исследований по прямому сравнению кишечнорастворимых и буферных форм АСК никогда не проводилось, в настоящее время мнением экспертов, изложенным в современных рекомендациях, является следующее: форма выпуска АСК в отличие от дозы не влияет на безопасность терапии. Применение кишечнорастворимых и буферных форм может уменьшить явления диспепсии, но не снижает риска развития гастроэнтеропатии, что подчеркивает обусловленность риска не местным, а системным действием препарата.

Однако с практической точки зрения важным представляется вопрос не только о безопасности, но и о приверженности терапии. Содержащийся в препарате Кардиомагнил гидроксид магния способен уменьшить явления диспепсии, что положительно сказывается на переносимости лечения. А так как препараты АСК в подавляющем большинстве случаев назначаются пожизненно, вопрос о повышении приверженности лечению со стороны пациентов является не менее актуальным, чем безопасность терапии.

Несмотря на то что факторы риска НПВС-индуцированных гастропатий определены, такие из них, как пожилой возраст, сопутствующие заболевания, язвенный анамнез, являются немодифицируемыми и не могут быть устранены, а совместное назначение нескольких антитромботических препаратов, что, несомненно, повышает риск развития побочных действий аспирина, является рутинным и неизбежным у ряда кардиологических больных.

Каким же образом защитить пациента, имеющего показания к терапии аспирином? Конечно, применять препарат в минимально доказанной дозировке. Кроме того, обязательным является проведение эндоскопического контроля состояния ЖКТ. Для пациентов, имеющих повышенный риск желудочно-кишечных осложнений, показана гастропротективная терапия. Всем больным с наличием анамнеза

язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки и особенно с наличием таких осложнений, как кровотечение или перфорация в анамнезе, необходимо проводить тест на наличие *H. pylori*. В тех случаях, когда он дает положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза. Для эрадикации *H. pylori* рекомендуют терапию ингибиторами протонной помпы с кларитромицином (500 мг) в сочетании либо с амоксициллином (1 г), либо с метронидазолом (500 мг). Все эти препараты назначаются 2 раза в день в течение 10–14 дней, что обеспечивает эрадикацию в 90% случаев [31, 32].

Несмотря на то что основным механизмом повреждающего действия аспирина является истощение простагландинов, использование заместительной терапии с помощью синтетических простагландинов не получило широкого распространения из-за собственных побочных действий мизопростала, в первую очередь диареи. Назначение мизопростала не нашло своего применения в рутинной клинической практике [31, 32].

Основной стратегией защиты желудка при терапии аспирином является использование препаратов ингибиторов протонной помпы (ИПП). Назначение сукральфата и антагонистов H₂-рецепторов уступает по эффективности ИПП. В эндоскопических исследованиях было показано, что ланзопрозол и омепразол существенно снижают риск гастродуоденальных повреждений у больных, принимающих аспирин в дозе 300 мг/сут. Эти данные получили подтверждение в эпидемиологических исследованиях, показавших, что у больных, получающих ИПП, вероятность кровотечений из верхних отделов ЖКТ на фоне терапии аспирином была значительно меньше, чем у больных, не получавших ИПП [31].

В соответствии с современными рекомендациями больным с язвенным анамнезом, а также больным, имеющим более одного фактора риска кровотечения (возраст старше 60 лет, одновременное назначение кортикостероидов, клинические признаки диспепсии или симптомы гастрозофагеального рефлюкса), показано одновременное с антиагрегантами назначение препаратов ИПП [31, 32].

Заключение

Краеугольным камнем любой терапии является безопасность лечения. Назначение АСК с целью вторичной профилактики ССЗ в настоящее время является основой антитромбоцитарной терапии. В отношении вопроса о первичной профилактике аспирином необходимо взвешивать пользу и риск, а также осуществлять контроль безопасности терапии в отношении слизистой ЖКТ. С другой стороны, недооценка значимости терапии аспирином у больных высокого риска приводит часто к его необоснованной отмене из-за развития диспепсических явлений или незначительной кровоточивости. Осуществление мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению, явля-

ется необходимым, так как способствует повышению эффективности и безопасности терапии аспирином.

Список литературы

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.
2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. 1988. V. 2. P. 349.
3. Lewis H.D.J. et al. // N. Engl. J. Med. 1983. V. 309. P. 396.
4. Cairns J.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1985. V. 313. P. 1369.
5. Theroux P. et al. // N. Engl. J. Med. 1988. V. 319. P. 1105.
6. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group // Lancet. 1990. V. 336. P. 827.
7. 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.
8. Mangano D.T. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 1309.
9. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for Percutaneous Coronary Intervention // Circulation. 2008. V. 117. P. 261.
10. Juul-Moller S. et al. // Lancet. 1992. V. 340. P. 1421.
11. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group // Lancet. 1997. V. 349. P. 1569.
12. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group // N. Engl. J. Med. 1989. V. 321. P. 129.
13. Peto R. et al. // Br. Med. J. 1988. V. 296. P. 313.
14. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework // Lancet. 1998. V. 351. P. 233.
15. Hansson L. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 1755.
16. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project // Lancet. 2001. V. 357. P. 89.
17. Berger J.S. et al. // JAMA. 2006. V. 295. P. 306.
18. US Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2009. V. 150. P. 396.
19. Pignone M. et al.; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation // Diabetes Care. 2010. V. 33. P. 1395.
20. Buse J.B. et al. // Diabetes Care. 2007. V. 30. P. 162.
21. Ogawa H. et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators // JAMA. 2008. V. 300. P. 2134.
22. Belch J. et al. // Br. Med. J. 2008. V. 337. P. a1840.
23. de Gaetano G.; Collaborative Group of the Primary Prevention Project // Lancet. 2001. V. 357. P. 89.
24. Sacco M. et al. // Diabetes Care. 2003. V. 26. P. 3264.
25. Ridker P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1293.
26. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 14. ETDRS Investigators // JAMA. 1992. V. 268. P. 1292.
27. Kelly J.P. et al. // Lancet. 1996. V. 348. P. 1413.
28. Ивашкин В.Т. и др. // Рус. мед. журн. 2002. Т. 4. № 2. Прилож. С. 42.
29. Белоусов Ю.Б. и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., 2000.
30. Ушкалова Е.А. // Фарматека. 2006. № 11. С. 1.
31. Bhatt D.L. et al. // Circulation. 2008. V. 118. P. 1894.
32. Abraham N. et al.; ACCF/ACG/AHA // Circulation. 2010. V. 122. P. 2619. ●