

Сравнительная оценка переносимости и безопасности препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца

Е.Ю. Булахова, О.Ю. Кореннова, В.А. Козырева, С.Д. Курочкина
МУЗ Городская клиническая больница № 4, Омск, Россия

Контактная информация: МУЗ Городская клиническая больница № 4, ул. Лермонтова, д. 41, Омск, Россия. (Булахова Елена Юрьевна — к.м.н., врач-кардиолог, заведующая 3 кардиологическим отделением МУЗ ГКБ № 4).

Резюме

Цель исследования — оценить переносимость и безопасность различных препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК). **Материалы и методы.** В исследование включено 120 пациентов (100 мужчин и 20 женщин, средний возраст $52,5 \pm 4,5$ года) с ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения III функционального класса (по результатам нагрузочных проб), перенесенным инфарктом миокарда и артериальной гипертензией. Пациенты разделены на 4 сопоставимые по возрасту и полу группы численностью по 30 человек. Помимо базовой терапии (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторы, статины, нитраты), всем пациентам были назначены дезагреганты: пациенты первой группы получали Аспирин Кардио 100 мг/сут., второй — Тромбо Асс 100 мг/сут., третьей — Кардиомагнил 150 мг/сут., четвертой — АСК 125 мг/сут. Исходно и через 12 мес. всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). **Результаты.** У 20 пациентов в течение 12 месяцев развились симптомы диспепсии. По результатам ЭГДС через 12 мес. терапии препаратами АСК поражение слизистой желудка эрозивного характера выявлено у 15 пациентов (в 1-й группе — у одного пациента (3,3 %), во второй — у четверых (13,3 %), в третьей — у троих (9,9 %), а в четвертой — у 7 (23,3 %)), 6 из них были асимптомны. **Выводы.** У больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема препаратов АСК в течение 12 месяцев развитие симптомов диспепсии и НПВП-гастропатии чаще встречается у лиц, получавших АСК и Тромбо Асс, в сравнении с пациентами, использующими Аспирин Кардио и Кардиомагнил.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, НПВП-гастропатия, пациент высокого риска.

Comparative tolerability and safety of different drug formulations of acetylsalicylic acid

E.Yu. Bulakhova, O.Yu. Korennova, V.A. Kozyreva, S.D. Kurochkina
Clinical hospital № 4, Omsk, Russia

Corresponding author: Clinical hospital № 4, 41 Lermontov st., Omsk, Russia. (Bulakhova Elena, MD, PhD, cardiologist, the Head of Cardiology Department at Clinical hospital № 4).

Abstract

Objective. To assess tolerability and safety of different forms of acetylsalicylic acid. **Design and methods.** 120 high-risk patients (100 males, 20 females; mean age $52,5 \pm 4,5$ years) were divided into 4 matching groups, each consisting of 30 patients, depending on the form of prescribed acetylsalicylic acid. Prescribed therapy included angiotensin converting enzyme inhibitors, beta-blockers, lipid lowering drugs, vasodilators and acetylsalicylic acid (ASA) (patients of 2 groups got enterosoluble aspirin, one group took magnesium compound ASA, and the fourth group got uncoated ASA). Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) was performed at baseline and after 12 months of treatment. **Results.** After 12 month of treatment 20 patients developed gastric indigestion symptoms, and ulceration were found in 15 patients (7 of them took uncoated ASA) by EGDS, 6 of them were asymptomatic. **Conclusion.** Nonsteroid anti-inflammatory drug gastropathy is more common in high-risk patients taking uncoated ASA as compared to those taking enterosoluble and magnesium compound ASA.

Key words: acetylsalicylic acid, nonsteroid anti-inflammatory drug gastropathy, high-risk patients.

Статья поступила в редакцию: 25.08.09. и принята к печати: 28.08.09.

Введение

Данные многочисленных рандомизированных контролируемых исследований доказали эффективность антиагрегантов, в первую очередь аспирина, в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Назначение этих препаратов показано всем пациентам с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сосудистые заболевания головного мозга, сосудистые заболевания периферических артерий [1], причем терапия дезагрегантами должна проводиться длительно [2].

Препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) признаны «золотым стандартом» антиагрегантной терапии, учитывая статистически значимое уменьшение развития случаев нефатального инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а также внезапной смерти на 34 % и других сосудистых осложнений на 22–32 % [3]. Однако, наряду с высокой эффективностью, применение АСК у некоторых больных может вызывать побочные явления. По данным ряда авторов у трети пациентов развивается гастропатия (гастропатия, связанная с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так называемая НПВП-гастропатия), а приблизительно в 1 % случаев наблюдается такое грозное осложнение, как желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) [4].

Причиной развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта является ингибирование препаратами АСК продукции простагландина Е, обеспечивающего секрецию бикарбонатов и процессы репарации слизистой желудочно-кишечного тракта. Особенно много простагландина Е в норме содержится в антральном отделе желудка, поэтому язвы, образующиеся на фоне терапии НПВП, чаще локализуются именно там [5].

Риск развития гастропатии и ЖКК на фоне длительного приема препаратов АСК выше у пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии, к которым следует относить наличие в анамнезе язвенной болезни, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием кортикостероидов. Сложность ранней диагностики НПВП-гастропатии и предотвращение ЖКК на фоне длительного приема препаратов АСК заключается в том, что в большинстве случаев гастропатии протекают без характерных симптомов (отсутствие симптомов диспепсии, безболезненность гастроудоденальной области во время осмотров).

Для обеспечения баланса между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами доза АСК должна быть минимально эффективной. Доказано, что оптимальная доза АСК составляет 75–150 мг/сут. [2].

В течение ряда лет продолжалось совершенствование терапии АСК. Для дополнительной безопасности созданы разные формы АСК, имеющие защитную, растворимую в кишечнике оболочку, а также комбинации АСК с невсасываемым антацидом — гидроксидом магния.

Цель исследования

Настоящее исследование посвящено сравнительной оценке переносимости и безопасности различных препаратов АСК.

Материалы и методы

В исследование включено 120 пациентов (100 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 41 до 60 лет, средний возраст составил $52,5 \pm 4,5$ года. У всех пациентов диагностирована ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия в течение 7–10 лет. На момент включения в исследование у всех пациентов подтверждено наличие стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) (по результатам нагрузочных проб).

Пациенты были разделены на 4 сопоставимые по возрасту и полу группы численностью по 30 человек.

В анамнезе указание на язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки отмечено у 40 пациентов, соответственно по 10 пациентов в каждой из четырех групп, что составляет 33,3 %. Последние обострения язвенной болезни у всех пациентов отмечались более двух лет назад до настоящего исследования. Во всех случаях проводилась эрадикационная терапия, длительный прием блокаторов протонной помпы, после проведенного лечения положительный эффект проведенной медикаментозной терапии был подтвержден при контрольной эзофагогастроудоденоскопии (ЭГДС).

Исходно всем включенным в исследование пациентам проведена ЭГДС. Пациенты с наличием эрозивных поражений или язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки в исследование не включались. На момент включения в исследование симптомов диспепсии у пациентов выявлено не было.

Все пациенты в качестве базовой терапии получали: рамиприл (5–10 мг/сут.), бисопролол (5–10 мг/сут.), аторвастатин (20 мг/сут.), нитраты по необходимости. Также всем пациентам были назначены антиагреганты: во всех группах использовалась минимально эффективная доза АСК в разных формах. Пациентам первой группы был назначен Аспирин Кардио 100 мг/сут., второй — Тромбо Асс 100 мг/сут., третьей — Кардиомагнил 150 мг/сут., четвертой — АСК 125 мг/сут. (пациенты 4-й группы получали четверть таблетки, содержащей 0,5 г АСК, что составляло 125 мг).

Аспирин Кардио и Тромбо Асс представляют собой АСК в дозе 100 мг в кишечнорастворимой оболочке. При этом Аспирин Кардио покрыт лаковой кишечнорастворимой оболочкой, нанесенной в несколько слоев. Тромбо Асс имеет пленочную кишечнорастворимую оболочку. Кишечнорастворимые оболочки, предназначенные для защиты слизистой желудка от воздействия АСК, должны быть устойчивы к действию кислоты в желудке, и всасывание АСК, заключенной в подобную оболочку, должно осуществляться в верхнем отделе кишечника.

Кардиомагнил — соединение 150 мг АСК с невсасываемым антацидом — гидроокисью магния. Свой положительный эффект невсасываемый антацид,



АСПИРИН[®] КАРДИО[®]

100 мг
300 мг

ацетилсалициловая кислота

110 ЛЕТ в 2009 году
КАЧЕСТВО БАЙЕР – ДОВЕРИЕ
ВРАЧЕЙ И ПАЦИЕНТОВ



Сердце выбирает Аспирин Кардио[®]

www.aspirincardio.ru

-  **АСПИРИН КАРДИО[®]** от Байер – единственный оригинальный препарат ацетилсалициловой кислоты.
-  Таблетки **АСПИРИНА КАРДИО[®]**, покрытые уникальной запатентованной кишечнорастворимой оболочкой, специально разработаны для длительного применения.
-  **АСПИРИН КАРДИО[®]** подтвердил свои уникальные свойства, высокую антитромбоцитарную эффективность и безопасность более чем у 200 000 пациентов в многочисленных международных исследованиях.¹
-  Прием **ВСЕГО 1 ТАБЛЕТКИ АСПИРИНА КАРДИО[®] 100 МГ В ДЕНЬ** снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.²

Таблетки, содержащие 100, 300 мг ацетилсалициловой кислоты. **Показания к применению:** профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертония, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия; профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения; профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное лечение сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика сонных артерий); профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате большого хирургического вмешательства). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, к вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК; сочетание применения с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; беременность (I и III триместр) и период лактации; детский возраст (до 18 лет). **Побочные эффекты:** аллергические реакции: крапивница, отек Квинке; иммунная система: анафилактические реакции; желудочно-кишечный тракт: тошнота, изжога, рвота, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе перфоративные, желудочно-кишечные кровотечения, повышение активности «печеночных» ферментов; дыхательная система: бронхоспазм; система кроветворения: повышенная кровоточивость, анемия (редко). Центральная нервная система: головокружение, шум в ушах. **Регистрационный номер:** П № 015400/01 от 16.12.2003.

Более подробная информация содержится в инструкции по применению.

¹ Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324:71–86.

² Darius H.: Pharm. Ztg. 2006; 34, 26-34.



02.09.0469-RU
ЗАО «АО Шеринг» полномочный представитель Bayer Schering Pharma в России
107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
www.bayerscheringpharma.ru

Реклама



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

обладающий обволакивающим действием, реализует, адсорбируя соляную кислоту.

Переносимость лечения оценивалась по динамике симптомов диспепсии через 3, 6 и 12 месяцев.

Повторно ЭГДС проводилась всем пациентам через 12 месяцев терапии препаратами АСК. В случае выраженных симптомов диспепсии ЭГДС проводилась дополнительно.

Полученные данные были обработаны с использованием статистических программ STATISTICA 6. Статистическая значимость различий между группами рассчитывалась непараметрическими методами.

Результаты исследования

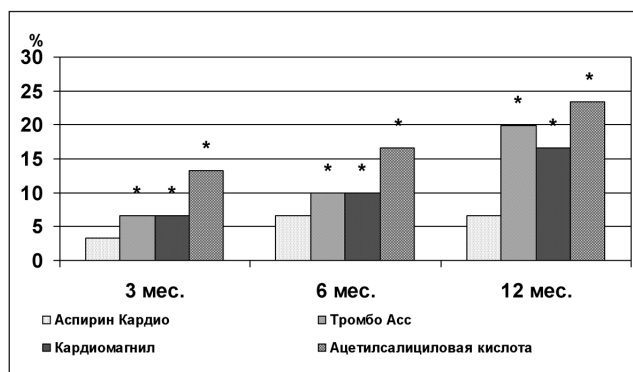
Частота развития диспепсии через 3 месяца в группе пациентов, получавших Аспирин Кардио, составила 3,3 % (1 пациент); в группе лиц, принимавших Тромбо Асс, — 6,6 % (2 пациента); в группе пациентов, принимавших Кардиомагнил, диспепсические симптомы развились в 6,6 % случаев (2 пациента); а среди больных, которым была назначена АСК, — в 13,3 % (4 пациента).

Через 6 месяцев диспепсические жалобы отмечены в 6,6 % случаев среди пациентов, получавших Аспирин Кардио (2 пациента); в то время как среди лиц, принимавших Тромбо Асс, — частота жалоб составила 9,9 % (3 пациента); в группе больных, получавших Кардиомагнил, — 9,9 % (3 пациента), а в группе пациентов, получавших АСК, — 16,6 % (5 пациентов).

Двум пациентам, получавшим АСК, учитывая выраженность симптомов диспепсии (боли в эпигастральной области, изжога, тошнота), была проведена ЭГДС: выявлено наличие эрозивного поражения желудка. В связи с этим препарат АСК был отменен, назначены блокаторы протонной помпы, антациды.

Через 12 месяцев диспепсические симптомы наблюдались в 6,6 % случаев (2 пациента) среди пациентов, принимавших Аспирин Кардио; в 19,9 % случаев (6 пациентов) среди лиц, получавших Тромбо Асс; у 16,6 % пациентов (5 больных), использовавших Кардиомагнил, и у 23,3 % больных (7 пациентов), которым была назначена АСК (рис. 1).

Рисунок 1. Сравнительная частота симптомов диспепсии на фоне приема различных препаратов ацетилсалициловой кислоты

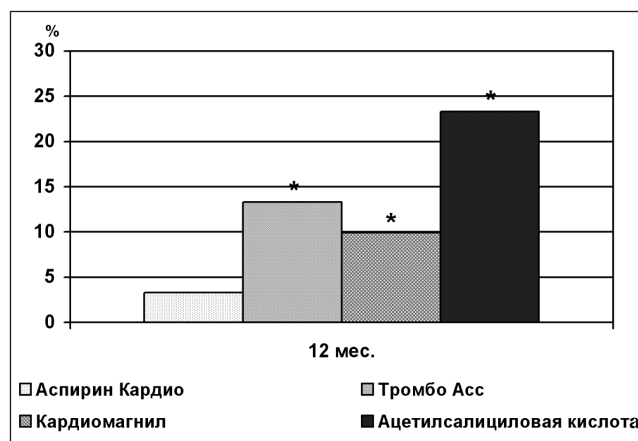


Примечания: * — $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz для связанных выборок.

Таким образом, у 20 пациентов, принимавших различные формы АСК в течение 12 месяцев, развились симптомы диспепсии. Частота развития симптомов диспепсии возрастала с увеличением времени приема Тромбо Асса, Кардиомагнила и АСК. Наибольшее число диспепсий выявлено в группах приема Тромбо Асса и АСК.

Результаты данных ЭГДС через 12 месяцев представлены на рисунке 2. У одного пациента из группы лиц, получавших Аспирин Кардио, выявлены эрозивные изменения слизистой желудка (3,3 %). В группе больных, принимавших Тромбо Асс, эрозивное поражение слизистой желудка выявлено у 4 пациентов (13,3 %), из них в 2 случаях эти изменения были асимптомны. Среди лиц, принимавших Кардиомагнил, эрозивные поражения слизистой желудка обнаружены у 3 пациентов (9,9 %), в 1 случае без диспепсических жалоб. Наконец, в группе больных, получавших АСК, поражение желудка выявлено у 7 пациентов (23,3 %), в 3 случаях оно было бессимптомным. В 1 случае был выявлен язвенный дефект антрального отдела желудка, при этом симптомы диспепсии также отсутствовали (рис. 2).

Рисунок 2. Частота эрозивного поражения слизистой оболочки желудка на фоне приема препаратов ацетилсалициловой кислоты в течение 12 месяцев



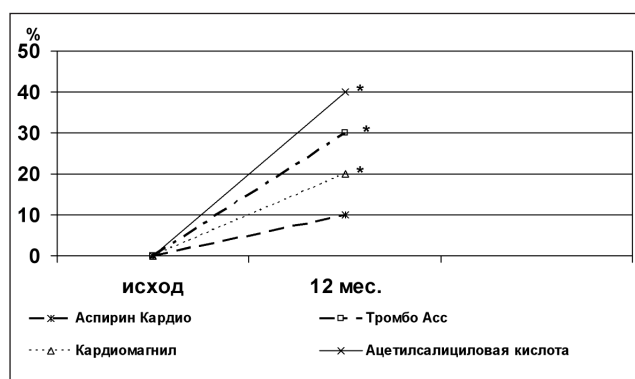
Примечания: * — $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz для связанных выборок.

Сопоставив данные полученного числа диспепсий с наличием поражения слизистой оболочки желудка, получено следующее. У 20 пациентов с симптомами диспепсии на фоне приема различных форм АСК поражения слизистой желудка выявлены в 9 случаях, что составляет 45 %; из них среди принимавших Аспирин Кардио — 1 случай; в группе лиц, получавших Тромбо Асс, — 2 случая; в группе больных, использовавших Кардиомагнил, — 2 случая; в группе АСК — 4 случая.

Из 15 случаев поражения слизистой оболочки желудка шесть (42,8 %) являлись случайной находкой по результатам ЭГДС, без предшествующей симптоматики (1 случай в группе лиц, получавших Кардиомагнил, 2 случая в группе больных, принимавших Тромбо Асс, и 3 случая в группе пациентов, которым была назначена АСК).

Из 40 пациентов, включенных в исследование, с наличием в анамнезе язвенной болезни в стадии ремиссии на фоне приема препаратов АСК в течение 12 месяцев развитие симптомов диспепсии отмечено в 10 случаях, что составило 25 %. У 5 пациентов (12,5 %), имевших анамнез язвенной болезни, поражения слизистой желудка развились без симптомов диспепсии. Так, через 12 месяцев терапии антиагрегантами 1 случай поражения слизистой желудка эрозивного характера зарегистрирован в группе Аспирина Кардио, 3 случая — в группе Тромбо Асса, 2 случая — в группе Кардиомагнила и 4 случая — в группе АСК, из них в одном случае выявлен язвенный дефект (рис. 3).

Рисунок 3. Частота поражения слизистой желудка у пациентов высокого риска развития НПВП-гастропатии на фоне приема препаратов ацетилсалициловой кислоты в течение 12 месяцев



Примечания: * — $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz для связанных выборок.

По данным ЭГДС в группах пациентов, принимавших кишечнорастворимые формы АСК, а также АСК в сочетании с гидроксидом магния частота развития НПВП-гастропатии значительно меньше, чем в группе лиц, получавших АСК. Язвенное поражение слизистой оболочки желудка выявлено только в группе АСК. Формы АСК, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, и АСК с гидроксидом магния, по данным нашего исследования, имеют лучшую переносимость и большую безопасность. Симптомы диспепсии и эрозивные поражения слизистой оболочки желудка выявляются значительно реже у пациентов, получающих Аспирин Кардио, в сравнении с больными, принимающими Тромбо Асс и Кардиомагнил.

Выводы

1. У больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема препаратов АСК в течение 12 месяцев развитие симптомов диспепсии и НПВП-гастропатии чаще встречается у лиц, получавших АСК и Тромбо Асс, в сравнении с пациентами, использующими Аспирин Кардио и Кардиомагнил. Развитие язвенного поражения желудка отмечено только на фоне приема АСК в течение 12 месяцев.

2. На фоне регулярного приема АСК, Тромбо Асса и Кардиомагнила у пациентов высокого риска развития НПВП-гастропатии поражения желудочно-кишечного

тракта развивались без предшествующих симптомов диспепсии в 8,3; 14,2 и 21,4 % соответственно.

3. Число и тяжесть осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта возрастали с увеличением продолжительности приема препаратов АСК. Наибольшее число НПВП-гастропатий выявлено у пациентов, получавших Тромбо Асс и АСК, через 12 месяцев лечения.

4. Использование Аспирина Кардио в дозе 100 мг/сут. в течение 12 месяцев у больных, перенесших ОИМ, сопровождалось наименьшим числом симптомов диспепсии и развития НПВП-гастропатии, в том числе у пациентов высокого риска гастропатии.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Якусевич В.В., Кутишенко Н.П. и др. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. — 2008. — С. 44.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Кардиоваск. тер. и профилактика. — 2008. — Т. 4, № 6. — С. 25.
3. Роль аспирина в сердечно-сосудистой профилактике (исследование 2004 г.) // Клини. фармакология и терапия. — 2005. — Т. 14, № 3. — С. 5–9.
4. Бокарева И.Н. Противотромбоцитарная терапия в клинической практике. Методические рекомендации. — 2008. — С. 8–9.
5. Ливзан М.А., Кореннова О.Ю., Алексеева С.В. Кислотозависимые заболевания пищеварительного тракта: принципы диагностики и лечения. — 2008. — С. 33.
6. Карпов Ю.А. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний // Фарматека. — 2004. — Т. 86, № 8. — С. 24–28.
7. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // РМЖ. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 275–281.