

В.И. Волков, д.м.н., профессор, В.И. Строна, О.Е. Запровальная, Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков

Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза

Признание атеротромбоза основной патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), новое понимание значения молекулярных механизмов тромбообразования в возникновении сосудистых катастроф обусловили важную роль антитромбоцитарных препаратов в лечении кардиоваскулярной патологии. Несмотря на разработку новых антиагрегантных препаратов, до настоящего времени наиболее распространенным лекарственным средством для профилактики тромбозов остается ацетилсалициловая кислота (АСК). Благодаря высокой эффективности и доступности АСК является одним из самых популярных препаратов. Применение АСК как антиагрегантного средства включено в рекомендации большинства профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей. Эти рекомендации основаны на результатах большого количества рандомизированных исследований.

В многочисленных плацебо-контролируемых испытаниях наиболее убедительные доказательства эффективности АСК получены для вторичной профилактики атеротромботических событий.

АСК имеет наибольшую доказательную базу в отношении эффективности вторичной сердечно-сосудистой (СС) профилактики среди всех антитромбоцитарных препаратов, и ее применение в дозе 75-150 мг способствует существенному снижению риска развития повторных СС-событий в целом на 25%, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — на 30%, нефатального инсульта — на 25%, СС-смертности — на 17%. Новые данные относительно эффективности и безопасности использования АСК с целью вторичной профилактики атеротромботических событий получены в ходе метаанализа (Antithrombotic Trialists' Collaboration), включившего 16 клинических исследований с участием 17 тыс. больных высокого риска возникновения СС-осложнений. Результаты метаанализа убедительно подтвердили высокую эффективность АСК в профилактике атеротромбоза. В частности, прием АСК обеспечивал абсолютное снижение риска развития сосудистых осложнений примерно на 20% при отсутствии достоверного увеличения частоты возникновения геморрагического инсульта.

Данные, полученные в ходе метаанализов и клинических исследований, позволили прийти к выводу, что оптимальная доза АСК для длительной профилактики СС-осложнений у пациентов группы высокого риска варьирует в пределах 75-150 мг/сут.

Доказательная база АСК включает исследования с участием пациентов с нестабильной стенокардией (уменьшение риска смерти и развития ИМ более чем на 50%), с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST, подвергнутых коронарному шунтированию (снижение частоты тромбоза шунтов на 50%) и коронарной ангиопластике (снижение риска развития серьезных СС-осложнений на 53%), со стабильной стенокардией (снижение риска на 33%), с артериальной гипертензией (АГ) и высоким СС-риском.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии/Европейского кардиологического общества (ESH/ESC) 2013 г. по лечению АГ больным с контролируемой АГ, ранее перенесшим СС-события, также следует назначать антитромбоцитарные препараты, в частности низкие дозы АСК.

За последние годы появились убедительные клинические данные относительно пользы применения АСК у пациентов с атеросклерозом церебральных артерий. По результатам метаанализа, объединившего данные 21 исследования по изучению подходов к вторичной профилактике инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения, снижение риска повторных сосудистых событий на фоне терапии антиагрегантами составило 22%.

Зарегистрировано снижение риска развития ишемического инсульта на 6,9 случая на 1 тыс. леченых пациентов, что свидетельствует о высокой эффективности использования АСК у этой категории больных.

Объединенный анализ ряда исследований продемонстрировал, что немедленное назначение АСК пациентам 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 1 тыс. пролеченных больных.

В настоящее время не вызывает сомнений целесообразность применения АСК для профилактики СС-осложнений у пациентов высокого риска, в первую очередь — с мультифокальными проявлениями атеросклероза. Метаанализ 42 исследований, включивших более 9 тыс. больных с атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии способствует снижению суммарного риска развития сосудистых событий на 23% ($p=0,004$), причем независимо от выбранной тактики лечения — консервативной или хирургической (сосудистое шунтирование или эндоваскулярное вмешательство).

Кроме того, на основании результатов ряда метаанализов установлена целесообразность применения АСК у пациентов с фибрилляцией предсердий, заболеваниями периферических артерий (стенозом сонных артерий) и терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Снижение риска возникновения сосудистых событий на фоне применения АСК в исследованиях, посвященных первичной профилактике, составило 12% ($p=0,0001$) и достигалось в основном за счет уменьшения частоты основных коронарных событий (все случаи ИМ, смерть от коронарных причин, внезапная смерть).

Эффективность АСК для первичной профилактики СС-осложнений у женщин была оценена в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Women's Health Study, включившем почти 40 тыс. пациенток старше 45 лет без признаков ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни (исключая рак кожи) и любых других серьезных хронических заболеваний.

В этом исследовании показано снижение частоты возникновения инсульта на 17% ($p=0,04$) за счет снижения риска развития ишемического инсульта на 24% ($p=0,009$).

Результаты метаанализа, проведенного в 2006 г. с целью определения влияния половой принадлежности на эффективность и безопасность применения АСК для первичной профилактики СС-осложнений, продемонстрировали, что при использовании АСК удается предотвратить

примерно 8 случаев ИМ на каждые 1 тыс. мужчин и примерно 2 ишемических инсульта на каждые 1 тыс. женщин. Уровень сердечно-сосудистой и общей смертности в группах вмешательства и сравнения не различался как у мужчин, так и у женщин. Учитывая полученные данные об отсутствии эффекта от терапии АСК у женщин в отношении первичной профилактики ИМ, назначение АСК пациентам в возрасте 55-79 лет может рассматриваться в контексте снижения риска развития ишемического инсульта.

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC 2013 г. беременным женщинам с высоким риском возникновения преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания по типу системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, сахарный диабет (СД) 1 или 2 типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска развития преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, индекс массы тела >35 кг/м² при первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) рекомендуется прием АСК по 75 мг/сут начиная с 12-й недели беременности и до родов, при условии низкого риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Согласно обновленным рекомендациям Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий кандидатами для проведения первичной профилактики атеротромбоза с помощью АСК являются пациенты старше 50 лет с наличием нескольких факторов риска развития ИБС (гиперхолестеринемия, СД, курение, АГ).

На основании данных анализа проведенных исследований были разработаны основные принципы назначения АСК при первичной профилактике.

1. Прием АСК 1 раз в сутки в клинических случаях, в которых профилактика антитромбоцитарными средствами имеет благоприятное соотношение «польза/риск».

2. Использование наиболее низкой среди доз АСК, эффективность которых была продемонстрирована при конкретном клиническом состоянии с учетом токсичности для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и приверженности больных к лечению.

3. Применение суточных доз АСК в диапазоне 75-100 мг для длительной профилактики серьезных сосудистых событий у пациентов высокого риска ($\geq 3\%$ в год).

Одно из последних обновлений в отношении первичной профилактики ССЗ касается больных СД. В 2010 г. Американской диабетической ассоциацией (American Diabetes Association), Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) и Американской коллегией кардиологов (American College of

Cardiology) были опубликованы новое научное положение и консенсус экспертов, более жестко регламентирующие применение АСК у лиц с СД.

В настоящее время прием АСК в дозах 75-162 мг/сут с целью первичной профилактики СС-осложнений у больных СД показан только в случаях, если десятилетний 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 возникновения кровотечений (наличие в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения либо язвенной болезни ЖКТ, либо сопутствующего приема лекарственных средств, повышающих риск развития кровотечений — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), варфарина и т.д.).

Для больных СД с промежуточным риском (5-10% за 10 лет) могут быть рекомендованы низкие дозы АСК. К этой категории относятся молодые пациенты с одним и более факторами риска или больные старшего возраста без дополнительных факторов риска. Перечисленных показаний и противопоказаний в большинстве случаев в реальной клинической практике вполне достаточно для принятия решения о профилактическом применении (либо отказе от применения) АСК при СД.

2 мая 2014 года Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) разместило на своем официальном сайте информацию о возможных изменениях показаний к назначению АСК, из которых может быть исключен такой пункт, как первичная профилактика инсульта и ИМ. В то же время подчеркивается, что польза от применения АСК как препарата для вторичной профилактики у больных с ССЗ перевешивает возможный риск развития кровотечений.

Особый интерес представляют плеiotропные эффекты АСК.

По результатам Health Professionals Follow-up Study, в США у 47 900 мужчин, принимающих АСК, наблюдалось снижение риска развития колоректального рака (32%). Аналогичные результаты получены в исследовании Cancer Prevention Study с участием 662 424 пациентов, регулярно принимающих АСК. В этом исследовании отмечено снижение риска смерти от колоректального рака у 40% мужчин и 42% женщин.

Таким образом, АСК остается препаратом, наиболее часто и широко применяющимся для первичной и вторичной профилактики СС-событий и смертности у пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью.

В то же время, несмотря на имеющиеся доказательства эффективности низких доз АСК в профилактике ССЗ и его включение в многочисленные клинические руководства ряда стран мира, АСК в клинической практике используется реже, чем этого можно было бы ожидать. Причины неоптимального профилактического применения АСК многофакторны и включают: недостаточные знания врачами клинических рекомендаций, ошибочное мнение о том, что длительное применение АСК сопряжено с риском, потенциально равным пользе, недостаток времени у врачей для проведения полноценной оценки риска развития ССЗ, сомнения в отношении сохранения приверженности пациентов к длительному приему препарата.

Часто врачу приходится решать проблему эффективного и безопасного длительного применения антиагрегантов. Грань между риском развития ишемических событий и геморрагических осложнений зачастую слишком тонка. Кроме того, постоянный прием антитромбоцитарных препаратов может осложнить проведение

хирургических вмешательств и инвазивных процедур. В связи с этим все чаще возникает вопрос: чего же больше от применения АСК — риска или пользы? На этот вопрос авторы исследований отвечают по-разному, но большинство из них убеждены в том, что польза от применения АСК превышает возможные риски, особенно когда речь идет о вторичной СС-профилактике.

Основной клинической проблемой при использовании АСК, помимо риска развития кровотечений (особенно у пожилых пациентов), являются осложнения со стороны ЖКТ в виде диспепсических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Однако, по данным медицинских исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко. Так, эрозии и язвы желудка наблюдаются в 0,8–2,6% случаев, а массивные желудочно-кишечные кровотечения возникают менее чем у 1% пациентов, принимающих этот препарат. В большинстве случаев причиной отмены АСК являются проявления синдрома желудочной диспепсии — дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога. Развитие эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки может наблюдаться даже при использовании низких доз АСК (75 мг/сут).

При появлении диспепсических явлений на фоне применения АСК необходимо решить вопрос о возможности отказа от приема препарата или выбрать способ протекции слизистой оболочки ЖКТ. Полное прекращение приема АСК само по себе не приводит к заживлению повреждений, вызванных НПВП-гастропатией.

Защитить пациента, имеющего показания к назначению АСК, от развития осложнений, ассоциирующихся с данным видом лечения, можно несколькими способами:

- применение АСК в минимальной дозированной эффективной дозировке;
- проведение эндоскопического контроля состояния ЖКТ;
- назначение гастропротекторной терапии у пациентов, имеющих повышенный риск развития желудочно-кишечных осложнений;
- проведение теста на наличие *H. pylori* у всех пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и особенно такими осложнениями, как кровотечение или перфорация. В случае положительных результатов теста необходимо назначение терапии, направленной на эрадикацию возбудителя. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота развития кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у пациентов без него.

Сегодня усилия фармакологов направлены на создание препаратов АСК, в минимальной степени воздействующих на слизистую оболочку желудка.

Первыми такими средствами стали препараты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока. Благодаря такому покрытию АСК всасывается в тонком кишечнике, а не в желудке, не раздражая слизистую оболочку последнего.

Однако кишечнорастворимая оболочка в значительной степени замедляет всасывание АСК и снижает ее биодоступность. Поэтому данная форма АСК не рекомендуется для применения в экстренной кардиологии (при ОКС, приступе стенокардии). Не следует забывать и о том, что после всасывания АСК ингибирует циклооксигеназу-1 во всех органах и тканях (т.е. и в слизистой оболочке желудка). Поэтому не удивительно, что диспепсические явления даже на фоне приема препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, возникают существенно чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо (хотя и

несколько реже, чем при использовании «обычной» АСК), а риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ является одинаковым для любых лекарственных форм АСК.

Еще одним способом, призванным уменьшить гастротоксичность, является комбинирование АСК с невсасывающимися антацидами.

Перспективным в этом отношении препаратом является Магникор, выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 мг АСК и 15,2 мг неабсорбируемого антацида — гидроксида магния.

Невсасывающиеся антациды являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов в гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний желудка, в том числе язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют через абсорбцию соляной кислоты в желудке. Кроме того, невсасывающиеся антациды обладают и рядом других преимуществ: снижают протеолитическую активность желудочного секрета (адсорбируют пепсин, уменьшают его активность вследствие повышения pH среды), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ. Гидроксид магния также обладает выраженными антацидными свойствами, не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока, характеризуется быстрым наступлением эффекта.

Кроме того, существуют данные о том, что рассасываемый антацид оказывает непосредственное цитопротекторное воздействие. Как показали экспериментальные исследования, гидроокись магния увеличивает содержание простагландинов E_2 и P_2 в стенке желудка, противодействуя, таким образом, негативному влиянию АСК на его слизистую оболочку. Известно также, что гидроокись магния может повышать содержание в стенке желудка окиси азота, которая, являясь мощным вазодилататором, усиливает микроциркуляцию и улучшает регенерацию эпителия. Результаты проведенных контролируемых клинических исследований также свидетельствуют о том, что одновременный прием антацидов, содержащих гидроокись магния, предотвращает негативное воздействие АСК (в том числе в высоких дозировках) на слизистую оболочку желудка и уменьшает выраженность диспепсических явлений.

При сравнении двух форм АСК (кишечнорастворимой АСК 100 мг и некишечнорастворимой АСК 150 мг + магния гидроксид 30,4 мг) Э.П. Яковенко и соавт. выявили, что прием однократной дозы АСК (с магния гидроксидом) 150 мг способствует снижению интрагастральной кислотности у пациентов с СС-патологией и нормальной и сниженной кислотопродуцирующей функцией желудка. В течение 12 мес болевой синдром и желудочные диспепсические расстройства значительно чаще обнаруживали у пациентов, принимающих кишечнорастворимую АСК 100 мг (54 против 30% на фоне приема некишечнорастворимой АСК 150 мг + магния гидроксид). Эритематозно-геморрагические изменения без язв и эрозий выявлены в группе пациентов, принимающих некишечнорастворимую АСК 150 мг + магния гидроксид, в 42,6% случаев и в группе пациентов, принимающих кишечнорастворимую АСК 100 мг — в 60,9% ($p < 0,05$).

Использование антацидов в комбинации с АСК также способно изменить фармакокинетику последнего.

Неионизированная форма АСК обладает лучшей всасываемостью, и при увеличении уровня pH $> 3,5$ может наблюдаться снижение биодоступности. Однако в этой ситуации повышается растворимость препарата, который всасывается значительно быстрее. Таким образом,

существенного изменения фармакокинетики не происходит, а первичный повреждающий эффект, вызывающий диспепсию, исчезает.

Таким образом, комбинация АСК и гидроксида магния — Магникор в отношении переносимости имеет преимущество перед стандартной и кишечнорастворимой формой АСК. Авторы связывают выявленные различия на фоне применения двух форм АСК с наличием в составе препарата Магникор гидроксида магния, который, являясь невсасывающимся антацидом, способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время контакта АСК со слизистой оболочкой последнего и снижает интрагастральное давление.

Успешное применение АСК в фармакологии обусловлено ее фармакологическими свойствами: эффективностью в больших диапазонах доз, возможностью однократного приема, быстрым всасыванием в ЖКТ, свойственной ей кривой диссоциации и др. Для эффективной и безопасной антитромбоцитарной терапии предпочтителен либо оригинальный препарат АСК, либо генерик с доказанной био- и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

На фармацевтическом рынке Украины сегодня представлен ряд препаратов АСК с не всегда убедительной «клинической репутацией». Такое «разнообразие» затрудняет выбор и врача, ориентированного в первую очередь на безопасность лекарственного средства, и пациента, чаще основывающегося на финансовой составляющей медикаментозной терапии, а также советах фармацевта в аптеке.

В отделении ишемической болезни сердца и атеросклероза Национального института терапии НАМН Украины им. Л.Т. Малой, а также в отделении

инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины для лечения различных форм ИБС применяются препараты Магникор и Магникор Форте (производства «Киевский витаминный завод»). В одной таблетке препарата Магникор содержится 75 мг АСК; 15,2 мг магния гидроксид. Магникор Форте содержит 150 мг АСК; 30,39 мг магния гидроксид. Форма выпуска этих препаратов обеспечивает максимальную защиту слизистой оболочки желудка и снижение риска развития гастропатии, а также стабильность высвобождения действующего вещества. Магникор оказывает надежный антитромбоцитарный эффект при регулярном приеме 1 таблетки в сутки без дополнительного увеличения риска развития геморрагических осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день АСК остается наиболее доступным и широко используемым антитромбоцитарным препаратом, рекомендованным как для вторичной, так и для первичной профилактики СС-событий. Эффективность АСК доказана в многочисленных крупных плацебо-контролируемых исследованиях и подтверждена данными метаанализов.

«Аспирин — изумительное лекарство, но никто не понимает, как оно работает», — писала авторитетная американская газета «Нью-Йорк Таймс» в 1966 г., и частично это утверждение актуально и сегодня. На современном этапе актуальными проблемами остаются резистентность к АСК, а также повышение безопасности и улучшение переносимости терапии, что будет способствовать приверженности больных к лечению и повышению его эффективности.

Список литературы находится в редакции и на сайте www.vitamin.com.ua



Магнікор
Антитромботичний засіб
Оптимальна комбінація:
АСК + Гідроксид магнія

Знижує ризик тромбозу!^{1,2,3,4}
(інфаркт -31%, інсульт -25%)

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Global meta-analysis of randomized trials of aspirin for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. BMJ. 2002; 325:1160-7.
2. The GUSTO-III Investigators. Aspirin or low-dose aspirin plus clopidogrel in patients with a recent ischemic attack or stroke. N Engl J Med. 2001; 345:1721-4.
3. Vague P. Antithrombotic strategy in stroke. Thromb Haemostasis. 2001; 86:1-7.
4. Diener HC, Campbell F, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for stroke prevention in patients with a recent myocardial infarction. Stroke. 2004; 35:1105-12.

Регистраційне посвідчення МОЗ України № ІА/1121/10/01 від 22.11.10
Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією та проконсультуватись з лікарем

САМОПІЛЮВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я.