

Ацетилсалициловая кислота – золотой стандарт профилактики в кардиологии

Е.А. Прохорович, Е. А. Петрик, МГМСУ

Из разговора пациентов: «Ну, пошел я к своему кардиологу, он мне опять назначил аспирин, а зачем? Говорит, «он кровь разжижает», а там одних осложнений от приема воз и маленькая тележка, оно мне надо?»»

Из разговора врачей: « Издают новые рекомендации, издают, а все ацетилсалициловая кислота, да ацетилсалициловая кислота. Новых лекарств нет, что ли?»»

Гиппократ лечил своих пациентов с лихорадкой экстрактом ивовой коры, а в 1832 г. из алколоида салицина, содержащегося в листьях и коре ивы, была выделена салициловая кислота, обладающая противовоспалительным и жаропонижающим действием. В 1897г. Ф. Хоффманн синтезировал ацетилсалициловую кислоту (АСК), которую применяли при лихорадке и воспалении, пока американский врач Л. Крейвен не опубликовал данные о снижении частоты приступов стенокардии у мужчин, принимавших АСК. Причина этого явления стала ясна, когда британский фармаколог Д.Вейн открыл способность АСК влиять на синтез простагландинов и, тем самым на систему простаглицлин/тромбоксан, роль которой в системе тромбоцитарного

звена гемостаза уже была достаточно хорошо изучена. За это открытие ему в 1982г. была присуждена Нобелевская премия.

Сегодня основным показанием к применению АСК является именно ее антиагрегационное действие, профилактика тромботических осложнений, основной причины инфарктов сердца и мозга у больных атеросклерозом. Несмотря на появление новых антитромбоцитарных средств, АСК и сейчас считается препаратом первой линии для профилактики атеротромбоза. Почему? Отвечая на этот вопрос, рассмотрим ряд позиций.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ. Адгезия и активация тромбоцитов является ключевым звеном образования тромба. Тромбоциты - кровяные пластинки - мелкие безъядерные неправильно округлой формы клетки крови. Диаметр их составляет 1-4 мкм, а толщина 0,5-0,75 мкм. Они образуются в костном мозге из мегакариоцитов и циркулируют в крови в течение 5-11 дней, а затем разрушаются в печени, легких, селезенке. Тромбоциты различаются по форме, степени зрелости; в 1 мкл крови их содержится 200-400 тысяч. Тромбоциты содержат биологически активные вещества (в том числе, гистамин и серотонин), ферменты. В тромбоцитах содержится 11 факторов свертывания крови. Процесс образования тромбоцитарного тромба включает:

- **Адгезию** - прилипание тромбоцитов к субэндотелиальным структурам, первичная реакция на возникновение дефекта эндотелия
- **Активацию тромбоцитов** – изменение формы тромбоцитов, выделение АДФ, серотонина, 4-го фактора тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста, синтез тромбоксана А₂ (ТхА₂), активацию гликопротеоидных (GP) рецепторов (рис.1).
- **Агрегацию тромбоцитов** – стабилизация тромбоцитарного тромба тромбином, фибриновыми нитями, изменение формы тромбоцитов от дисковидной к сферической с псевдоподиями, слипание тромбоцитов друг с другом

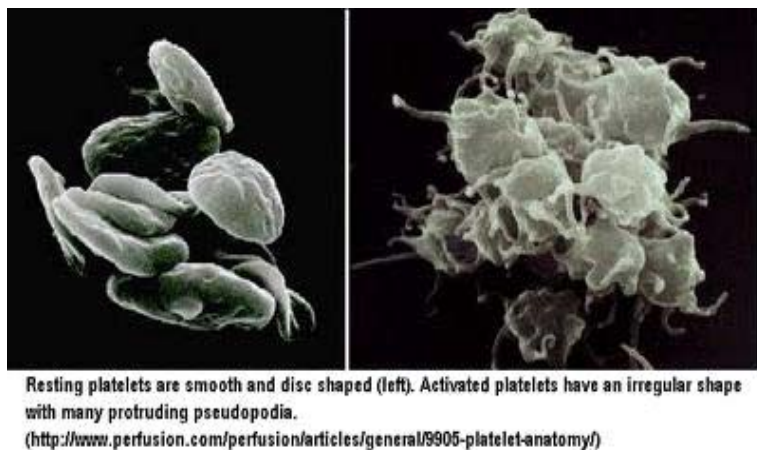


Рис. 1 Тромбоциты до и после активации

Антитромбоцитарный эффект АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, катализатора синтеза эйкозаноидов - метаболитов арахидоновой кислоты. Угнетение активности ЦОГ-1 сопровождается снижением образования и концентрации тромбоксана А₂ (ТХА₂) в тромбоцитах ответственного за выделение серотонина, аденозина дифосфата и других тромбоцитарных факторов, тем самым предотвращается активация и агрегация тромбоцитов. Блокируются так же дополнительные эффекты ТХА₂: увеличение размеров атеросклеротических бляшек под влиянием тромбоцитарного фактора роста и процесса тромбообразования, прогрессирование ишемии, как следствия процесса агрегации тромбоцитов (рис.2).

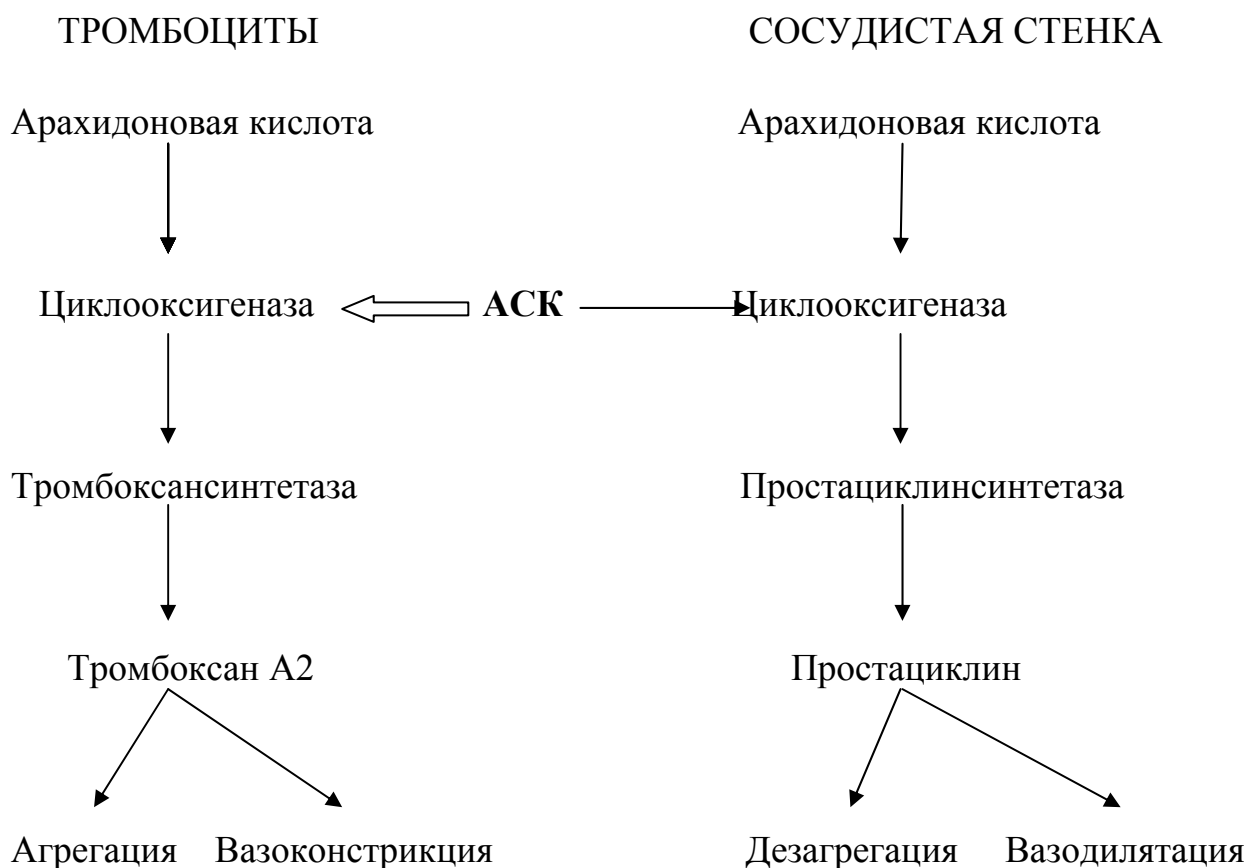


Рис. 2 Механизм действия АСК

Несмотря на короткий (около 20 минут) период полувыведения АСК ее антитромботический эффект продолжается 24 - 48 часов так как АСК вызывает стойкую инактивацию ЦОГ-1, т.е. функция тромбоцитов необратимо блокируется на весь срок его жизни. Так как АСК почти в 100 раз активнее в отношении ЦОГ-1 по сравнению с ЦОГ-2, ее антиагрегационный эффект развивается при значительно меньших дозах, чем противовоспалительный. Ежедневно пул тромбоцитов обновляется на 10% и однократный прием малых доз АСК позволяет полностью блокировать активность тромбоцитов. При этом прием малых доз снижает риск развития побочных внутриклеточных эффектов. АСК быстро всасывается в желудке и верхних отделах кишечника и снижение активности тромбоцитов наблюдается через 40 – 60 мин. после приема препарата. Формы АСК с кишечнорастворимой оболочкой дают максимальный уровень ее в крови

через 3 – 4 часа. После прекращения приема АСК функциональная активность тромбоцитов восстанавливается через 7 – 10 дней.

Общепризнано, что антиагрегационная терапия является, при отсутствии противопоказаний, обязательной в лечении и профилактике атеросклеротических заболеваний. Мета-анализ 287 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 212 тысячи пациентов (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) убедительно продемонстрировал, что назначение антиагрегантов, прежде всего АСК, у больных группы высокого риска достоверно снижает (на 22%) частоту развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений: инфарктов миокарда (ИМ) и мозга (МИ) и общей сердечно-сосудистой смертности (1). Данные другого метаанализа, включившего результаты длительного наблюдения за 100000 пациентов, показали, что применение АСК ведет к снижению частоты несмертельных ИМ и МИ на 30%, а сердечно-сосудистых смертей – на 15% (2). Weisman M. и соавторы (2002) сопоставили риск развития повторного ИМ, МИ и желудочно-кишечных кровотечений у 6300 больных на фоне приема низких доз АСК (3). Оказалось, что приём АСК снижал общую смертность на 18 %, частоту развития ИМ на 30%, МИ - на 20 %. В то же время в 2,5 раза увеличивался риск развития желудочно-кишечных кровотечений. Для того, что бы предотвратить один летальный случай ИМ или МИ необходимо было назначить аспирин 67 больным, тогда как нефатальное желудочно-кишечное кровотечение развивалось только у одного из ста пациентов на фоне приема малых доз АСК. В результате проведенного анализа авторы заключают, что АСК является эффективным и сравнительно безопасным средством для вторичной профилактики у сердечно-сосудистых больных. В рекомендациях Консенсуса по использованию антитромбоцитарных препаратов (АТС, 2002) отмечено, что польза от приема АСК существенно превосходит риск развития желудочно-кишечных

кровотечений, и применение АСК показано, как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ (рис.3, 4).

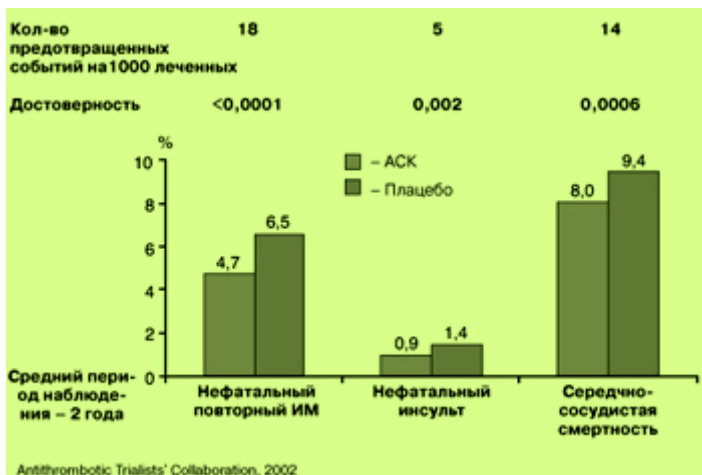


Рис.3 Снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий у больных перенесших инфаркт миокарда на фоне приема АСК

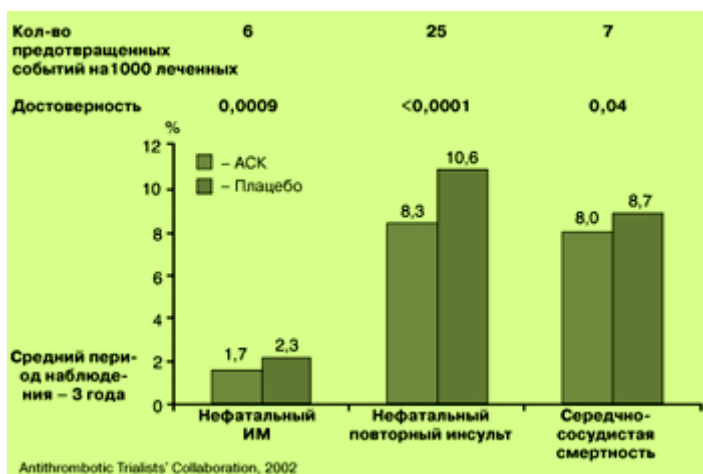


Рис.4 Снижение риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий у больных перенесших инфаркт мозга и/или транзиторную ишемическую атаку на фоне приема АСК

Особенно четко прослеживается положительный эффект АСК при назначении ее пациентам высокого риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Так у больных с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST назначение АСК в дозе 75 – 150 мг раз в сутки снизило риск развития летального исхода и ИМ более чем на 50 % (4, 5, 6, 7).

Согласно современным рекомендациям после эпизода нестабильной стенокардии или ОИМ без подъёмов сегмента ST необходимо продолжить прием АСК в дозах 75 – 150 мг в сутки, что достоверно улучшает отдаленный прогноз (8).

В исследование ISIS-2 участвовали 17 187 больных ИМ с подъёмом сегмента ST (9). Пациенты в первые сутки от развития симптомов были рандомизированы в группы, в которых больные получали АСК в средней дозе 160,5 мг в сутки в течение 5 недель; тромболитическую терапию (стрептокиназа 1,5 млн ЕД); комбинацию тромболитической терапии и приема АСК и группу плацебо. Прием АСК снизил сердечно-сосудистую смертность на 23 %, частоту повторных ИМ - на 49 % и частоту ишемических МИ - на 46 %. Прием АСК не увеличил риск развития серьёзных геморрагических осложнений, в том числе геморрагических МИ. В группе комбинированной терапии (АСК и тромболитик) отмечено наиболее значимый положительный эффект – смертность снизилась на 42 % по сравнению с группой плацебо.

У больных с острым ишемическим МИ назначение АСК в дозе 160 – 300 мг в сутки в течение месяца позволило предупредить развитие серьёзных сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и повторного ишемического МИ, в среднем у 9 из 1000 пролеченных пациентов, а у 10 из 1000 достичь полной регрессии неврологических симптомов (10, 11).

У больных сахарным диабетом сердечно-сосудистые заболевания развиваются раньше и протекают более тяжело, чем в его отсутствие. До 80% этих пациентов умирают от сердечно-сосудистых осложнений обусловленных атеротромбозом. Рекомендациями Американской диабетологической ассоциации (2006) предусмотрено назначение АСК как антитромботического препарата первого ряда, при отсутствии противопоказаний, всем больным сахарным диабетом с уже имеющимися

атеросклеротическими заболеваниями (ИБС, ишемическая болезнь мозга, периферический атеросклероз) (12).

Пациенты с периферическим атеросклерозом, синдромом перемежающейся хромоты входят в группу высокого риска развития тромботических осложнений, которые являются непосредственной причиной смерти более половины этих пациентов в течение 5 -10 лет наблюдения. Назначение антиагрегантов позволяет достоверно (на 23%) уменьшить риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий независимо от того получали ли эти пациенты консервативную терапию или хирургическое лечение. Согласно современным международным рекомендациям назначение антитромбоцитарных препаратов показано всем этим пациентам, в отсутствие противопоказаний. При этом клопидогрел не имеет значимых преимуществ перед АСК, и последняя рассматривается как антитромботический препарат первого ряда у этой категории пациентов (13, 14, 15).

В клинических исследованиях по изучению эффективности и безопасности АСК участвовали преимущественно мужчины. Влияние длительного приема АСК на сердечно-сосудистый риск у женщин был оценен в двух исследованиях (16, 17). В исследованиях приняли участие 87678 медицинских сестер среднего возраста, которые в течение 6 лет принимали АСК в разных дозировках, от 1 до 6 таблеток в неделю. При этом отмечено снижение риска развития ИМ на 27% по сравнению с общей популяцией. Наибольшая эффективность АСК отмечена у женщин старше 50 лет, с нарушениями обмена липидов и курящих. По данным этих исследований можно предположить, что длительный прием АСК у женщин не менее эффективен, чем у мужчин.

Выбор дозы АСК. Ранее уже говорилось о необратимом ингибировании ЦОГ-1 тромбоцитов АСК. При использовании невысоких доз, не более 300

мг в сутки, снижается синтез ТхА2 в тромбоцитах, тогда как подавление образования ЦОГ - 1 в клетках эндотелия сосудов, содержащих ядра и способных синтезировать этот фермент минимально. Имеет значение и тот факт, что взаимодействие АСК и тромбоцитов осуществляется в системе портальной вены, где концентрация АСК значительно выше, чем в системном кровотоке. Более высокие дозы АСК оказывают значительно менее выраженный антитромбоцитарный эффект, т.к. уже в существенной степени блокируют образование ЦОГ-1 клетками эндотелия, что сопровождается уменьшением продукции простагландина I и повышением активации тромбоцитов (18, 19). Результаты мета-анализа данных клинических исследований подтвердили, что низкие дозы (75 – 150 мг/сутки) АСК наиболее эффективны с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых осложнений и минимизируют возможные нежелательные действия препарата (табл.2).

Таблица 2.

**Влияние дозы АСК на риск развития сердечно-сосудистых осложнений
(Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)**

Доза АСК (мг/сутки)	Количество исследований	Частота сердечно- сосудистых осложнений, %		Снижение относительного риска сердечно- сосудистых заболеваний, %
		аспирин	плацебо	
500 - 1500	34	14,5	17,2	19
150 - 325	19	11,5	14,8	26
75 - 150	12	10,9	15,2	32
менее 75	3	17,3	19,4	13

Таким образом, длительный, практически пожизненный, прием АСК в дозах 75 – 150 мг в сутки является эффективным средством для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза и показан всем пациентам группы высокого риска и уже страдающим атеросклеротическими заболеваниями.

АСК – препарат первой линии для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза и должна назначаться всем пациентам с высоким риском развития сердечно - сосудистых заболеваний и всем больным с ИБС, ишемической болезнью мозга и периферическим атеросклерозом, при отсутствие противопоказаний.

БЕЗОПАСНОСТЬ. В то же время существует ряд ограничений к назначению АСК и это, в первую очередь, развитие эрозивно-язвенных поражений желудка. В основе развития, так называемой НПВП-гастропатии, лежит снижение образования простагландинов в слизистой оболочке желудка вследствие ингибирования ЦОГ- 1 АСК. Простагландины обеспечивают резистентность слизистой к различным повреждающим агентам, к таким как соляная кислота, пепсин, желчные кислоты и т.п. Они стимулируют секрецию гидрокарбонатов и слизи, активизируют пролиферацию клеток, регулируют местный кровоток. Этот нежелательный побочный эффект АСК неотъемлем от ее механизма действия и свойственен всем ее формам, в том числе и парентеральным, быстро растворимым, с кишечным покрытием, ректальным. Дополнительными повреждающими факторами являются повышение проницаемости слизистой желудка для

ионов водорода и натрия на фоне приема АСК и способность последней стимулировать апоптоз клеток эпителия (20, 21).

Врачи, рекомендующие формы АСК с кишечным покрытием, или буферные формы не должны полагать, что их применение связано с меньшей вероятностью возникновения кровотечений из желудочно-кишечного тракта, чем применение простого аспирина.

The Seventh (2004) ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines . Platelet-Active Drugs. The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. Patrono C., et al *CHEST* 2004; 126:234S–264S

Факторами риска развития НПВП-гастропатии и наиболее грозного ее проявления: желудочно-кишечного кровотечения, являются: язвенная болезнь и, особенно, желудочно – кишечное кровотечение в анамнезе, пожилой и старческий возраст, курение, сопутствующие заболевания, одновременный прием лекарственных препаратов обладающих гастротоксическим и антитромботическим действием (20).



Рис. 5 Острые эрозии и язва желудка у больного 65 лет на фоне приема НПВП, состоявшееся желудочное кровотечение (Верткин А.Л. и соавт., 2004).

Таким образом, выбирая препарат АСК для конкретного пациента, врач должен максимально снизить риск возможного гастротоксического эффекта. С этой точки зрения представляет интерес препарат КАРДИОМАГНИЛ, покрытые пленочной оболочкой таблетки, содержащие АСК 75 мг или 150 мг в комбинации с невсасываемым антацидом магния гидроксидом 15,2 мг или 30,39 мг. Магния гидроксид не снижает биодоступность АСК и последняя всасывается из желудочно – кишечного тракта практически полностью. При этом его доза достаточна для снижения кислотности желудочного сока путем адсорбции соляной кислоты, снижения протеолитической активности пепсина. Магния гидрохлорид обладает обволакивающими свойствами, связывает желчные кислоты и другие вещества, повреждающие слизистую оболочку желудка. Под его влиянием увеличивается содержание бикарбонатов и гликопротеинов в желудочной слизи. Установлено, что антациды обладают цитопротективным действием и повышают содержание простагландинов в эпителиальных клетках, а именно угнетение их синтеза лежит в основе развития НПВП-гастропатии. АСК, входящая в состав кардиомагнила быстро всасывается, достигая высоких концентрации в плазме крови уже через 15 – 20 минут. Поэтому так важно, что гидроксид магния является быстродействующим антацидом и обеспечивает быстрое протективное действие на слизистую оболочку желудка (21).

В ряде отечественных исследований (22, 23, 24) было показано, что кардиомагнил лучше переносится и реже вызывает развитие эрозивных поражений желудка по сравнению с обычной и кишечнорастворимой формами АСК (табл.4). В исследовании Баркагана З.С. и соавт., 2001 изучали функциональную активность тромбоцитов у 286 пациентов, получавших

обычную АСК в дозе 150 мг в сутки, 57 - кардиомагнил в дозе 75 мг в сутки и 36 – кишечнорастворимую форму АСК в дозе 100 мг в сутки. Ингибирующее действие на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов оказалось более значительным при использовании обычной АСК и кардиомагнила и менее выраженным у пациентов, принимавших кишечнорастворимую форму АСК. При этом авторы отмечают значительно лучшую переносимость кардиомагнила по сравнению с другими препаратами АСК.

Таблица 1.

Частота развития нежелательных побочных эффектов при терапии различными препаратами АСК.

Авторы		Количество пациентов	Боли в эпигастрии	Тошнота	Изжога	Диарея	Эрозии желудка
Баркаган З.С., Котовщицко ва Е.Ф., 2004	АСК	286	11,9%	11,1%	32,9	-	НД
	КМ	57	5,3%	5,3%	-	-	НД
	КР АСК	36	0,3%	11,1%	13,9%	-	НД
Верткин А.Л. и соавт., 2006	КМ	40	50%	32,5%	20%	12,5%	22,5%
	КР АСК	40	90%	37,5%	65%	20%	65%

АСК – обычная форма АСК, КМ – кардиомагнил, КР АСК – кишечнорастворимая форма АСК, НД – нет данных

Кардиомагнил лучше переносится и реже вызывает симптомы желудочной диспепсии и эрозивные поражения слизистой желудка по сравнению с обычной и кишечнорастворимой формами АСК.

Таким образом, АСК является эффективным и относительно безопасным средством для первичной и вторичной профилактики ИМ и МИ и должна, при отсутствии противопоказаний, назначаться всем пациентам с высоким риском развития атеротромботических осложнений, в дозе 75 – 150 мг в сутки на длительный период времени, практически, пожизненно. Кардиомагнил, комбинированный препарат, состоящий из АСК и быстро действующего антацида магния гидроксида является не только эффективным, но и наиболее безопасным по сравнению с обычной и кишечнорастворимой формами АСК анти тромботическим препаратом.