

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПОСТИГАТЬ НОВОЕ, ИЗУЧАЯ СТАРОЕ. КОНЦЕПЦИЯ ХРОНОТЕРАПИИ

Джигоева О.Н.¹, Оганезова Л.Г.²

Статья посвящена особенностям применения ацетилсалициловой кислоты в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. История применения в лечебной практике ацетилсалициловой кислоты (АСК) берет свое начало с эпохи Галена и Гипократа, использовавших кору ивы и других салицилсодержащих растений для облегчения боли. Гален был первым врачом, описавшим жаропонижающий и противовоспалительный эффект этих средств. Конечно, первые наблюдения были сделаны задолго до появления современной доказательной медицины, и древние врачи не имели понимания механизма, с помощью которого кора ивы облегчала боль, однако применение салицилатов началось именно с того времени. В 1826 г. Анри Леру удалось выделить из коры ивы с помощью химических реакций вещество, которое позднее будет называться салицином. В 1838 г. Рафаэль Пириа в Сорбонне синтезировал салициловую кислоту из салицина. В 1853 г. Фредерик Герхардт Чарльз впервые в истории создал соединение – ацетилсалициловую кислоту, однако не описал свой опыт в научной периодике. Врачи Dundee и MacLagan в 1876 г. в журнале *The Lancet* впервые описали применение нового вещества для лечения пациентов, страдающих ревматизмом. И на протяжении полутора веков ацетилсалициловая кислота остается предметом пристального изучения. В настоящее время существует множество лекарственных форм этого препарата.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной проблемой клинической медицины и общественного здравоохранения во всем мире, оставаясь причиной 17,5 млн смертей ежегодно [1]. АСК – один из наиболее распространенных, эффективных и недорогих антитромбоцитарных препаратов, используемых для профилактики кардиоваскулярных осложнений.

В соответствии с руководящими принципами Национального и Европейского кардиологических обществ [2, 3] пациентам с установленным диагнозом ССЗ рекомендуется ежедневное пожизненное использование низких доз АСК, которая эффективно снижает ежегодный риск серьезных кардиоваскулярных осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта) и сосудистой смерти. Для вторичной профилактики ССЗ польза от ежедневного приема низких доз АСК значительно превышает вероятные риски [4].

Обширные данные сотен клинических испытаний показали, что ежедневный прием низких доз АСК снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сосудистой смерти у пациентов, которые пережили ИМ или инсульт, или которые имеют высокий риск развития сосудистых заболеваний по шкале риска Framingham. Снижение абсолютного риска при применении АСК в течение 2-х лет составляет 36 ± 5 на 1000 человек, перенесших ИМ, и 36 ± 6 на 1000 человек, которые перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. В течение многих лет шли исследования для определения оптимальной дозы АСК, необходимой для получения положительного клинического эффекта. Практически полное ингибирование фермента ЦОГ-1 достигается при дозах ниже 162 мг, и в целом исследования показали, что высокие дозы АСК увеличивают риск осложнений в виде кровотечений, не обеспечивая уменьшения сосудистых событий. С учетом этой информации основные рекомендации Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца (АСС/АНА), а также руководящие принципы Национального общества кардиологов (доказательная база – уровень А, класс I) признают рациональными для ежедневного приема АСК дозы от 75 до 162 мг у мужчин и

женщин с доказанной ишемической болезнью сердца или верифицированным атеросклеротическим поражением сосудистого русла [5–7]. Тем не менее данные о текущем использовании низких доз АСК для вторичной профилактики ССЗ представлены недостаточно широко. Большинство опубликованных исследований сосредоточены на применении антиагрегантов в клиническом стационаре и связаны с рекомендациями приема АСК при выписке из стационара. Используя данные National Health Interview (NHIS) 2012 г., мы представляем современный взгляд на применение АСК в низких дозах для вторичной профилактики взрослых пациентов с ишемическим поражением сердечно-сосудистой системы.

На основании текущих рекомендаций ежедневное использование низких доз АСК показано пациентам с ССЗ с целью вторичной профилактики осложнений течения стабильной ишемической болезни (сердца, мозга) [5].

Перенесенный инсульт также рассматривается как показание к вторичной профилактике препаратами АСК. Однако геморрагический инсульт является абсолютным противопоказанием для антиагрегантной терапии, поэтому корректно в качестве показания к применению АСК указывать именно ишемическую болезнь, а не инсульт в анамнезе.

Преимущество низких доз АСК в снижении вероятности будущих коронарных и каротидных событий у пациентов, ранее перенесших острый ИМ или инсульт, было обнаружено в нескольких исследованиях. Предыдущие метаанализы рандомизированных контролируемых исследований среди пациентов с повторным ИМ (n=19,791), острым ИМ (n=18,773) и ишемическим инсультом (n=11,707), рассматривая эффективность АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, обнаружили, что АСК снижает риск развития фатального события на 25, 29 и 24% соответственно [8].

Совсем недавно в метаанализе, опубликованном на основании рандомизированных контролируемых исследований, было установлено, что применение АСК для вторичной профилактики снижает нестабильное течение ишемической болезни сердца и риск инсульта на 20 и 19% соответственно [9]. Современные Национальные рекомендации Российского кардиологического общества, рекомендации ESC и АСА/АНА включают АСК во вторичную профилактику атеросклеротических сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти [5–7].

Распространенность общего применения АСК в низких дозах для вторичной профилактики у взрослых с сочетанием ишемической болезни сердца и ишемического инсульта составила 70%, чуть больше процент пациентов исключительно с ишемической болезнью сердца – 73%. Исследования показали разную приверженность пациентов терапии АСК для вторичной профилактики, в зависимости от категории лечебно-профилактического учреждения, в котором был назначен препарат. В недавнем отчете Международного амбулаторного реестра (REACH) было показано, что около 70% пациентов с установленным диагнозом атеротромботического заболевания принимают АСК [10]. В стационарах процент назначения АСК для вторичной профилактики существенно выше: в 2006 г. он составлял 94%, в 2012 г. – 98% [11].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что в стационарах назначение низких доз АСК с целью вторичной профилактики является более значимым для пациентов и, способствуя повышению комплаентности, обеспечивает удовлетворительный клинический эффект. Обоснованное назначение АСК в амбулаторных условиях уступает в эффективности стационарным назначениям более чем на 20%. Причинами этому могут быть как объективные, так и субъективные обстоятельства. Существует необходимость образовательной работы со специалистами амбулаторного звена, проведения «школ пациентов» по использованию низких доз АСК для вторичной профилактики ССЗ.

Известно, что терапия АСК не имеет одинаковой эффективности у всех пациентов. В частности, повторные сердечно-сосудистые катастрофы в иных случаях возникают несмотря на постоянный прием АСК. Низкая эффективность терапии может объясняться низкой комплаентностью пациентов [12, 13]. Переменная реакция на АСК также может зависеть от возраста пациента, сопутствующих заболеваний и сопутствующих медикаментозных препаратов, влияющих на фармакокинетику [14, 15]. Последние исследования показали, что ускоренное восстановление функции тромбоцитов после ингибирования АСК может быть дополнительным фактором, изменяющим ответ тромбоцитов на патогенетическую терапию у пациентов, использующих АСК как для первичной, так и для вторичной профилактики [16–21]. Поэтому так важно объяснять пациентам нежелательность самостоятельного отказа от назначенной терапии АСК во избежание опасных последствий.

Было высказано предположение, что изменение стандартного режима дозирования или сроков приема АСК может иметь более значимый клинический эффект у некоторых групп пациентов. Chronotherapy (хронотерапия) является новой концепцией в области антиагрегантной терапии, при которой введение лекарственного средства должно соответствовать циркадному ритму болезни с целью улучшения терапевтического результата и минимизации побочных эффектов лечения [22]. Известная рекомендуемая схема применения АСК включает однократный прием 75–150 мг препарата в день. В многочисленных исследованиях было показано, что частота тромбоэмболических событий достигает пика в течение ночи [23]. Поэтому эмпирически определилась и утвердилась рекомендация принимать препарат для антиагрегантной терапии вечером [20, 24, 25]. Однако в последнее время большой интерес вызывает сегментированный режим дозирования АСК, особенно актуальный для коморбидных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией: сахарным диабетом, стойкой гипертензией.

Очень интересными представляются данные о профилактике колоректального рака при приеме АСК. На Европейском конгрессе по раку (ECC) 2015 г. в Австрии было объявлено, что АСК удваивает выживаемость пациентов с опухолями пищеварительного тракта. На основании исследования The Norwegian Prescription Database, в котором участвовало более 23 000 пациентов, было показано, что длительный прием низких доз АСК достоверно снижал частоту данного заболевания. В этой группе пациентов хронотерапия является значимой проблемой, поскольку онкологические заболевания нижних отделов ЖКТ часто ассоциированы с кровотечениями, что ограничивает возможность использования АСК. Поэтому возможные модификации режима дозирования (однократно через день либо 2 раза ежедневно) являются дальнейшим предметом изучения плейотропных эффектов антиагрегантной терапии. Несмотря на существование целого ряда систематических обзоров, сосредоточенных на эффективности ежедневного приема низких доз АСК для первичной и вторичной профилактики ССЗ [4], в настоящее время отсутствуют систематические обзоры, в которых были бы представлены данные о дозировании, частоте и времени приема АСК.

Алгоритм приема Кардиомагнила у пациентов различных групп

Если требуется быстрое и полное ингибирование тромбоцитов (например, при ангинозном приступе), первая доза АСК должна составлять не менее 150 мг [26]. В данном случае препарат целесообразнее разжевать, чтобы достичь быстрого эффекта. Для плановой длительной профилактики ССЗ доза АСК, согласно рекомендациям, имеющимся в настоящее время, составляет от 75 до 150 мг 1 раз в день [26]. Некоторые руководства рекомендуют для долгосрочной профилактики исключительно низкие дозы АСК (75 мг),

основанные на результатах клинических исследований, показавших, что более высокие дозы чаще провоцируют кровотечения из верхних и нижних отделов ЖКТ, но не обеспечивают при этом достоверно большую дополнительную защиту от ИМ и инсульта [27].

Если у пациента диагностирована ишемическая болезнь сердца (т. е. наблюдается типичная клиника стенокардии или имеются в анамнезе острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, ангиопластика, стентирование артерий), то прием АСК снижает риск значимых сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) примерно на 25% (на 36 событий на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2-х лет). Рекомендации Американской ассоциации сердца показывают прием АСК в дозе от 75 до 162 мг 1 раз в сутки для пациентов с сердечно-сосудистым событием в анамнезе [27].

Больным, которым выполнена ангиопластика и стентирование, как правило, назначают двойную или тройную антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию на срок, зависящий от анамнеза, коморбидной патологии и типа установленного стента.

Если пациенту поставлен диагноз церебрального сосудистого заболевания (инсульт или транзиторная ишемическая атака), то прием АСК снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий примерно на 22% (на 35 событий на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 2-х лет) [28]. Американская ассоциация сердца и Американская ассоциация инсульта рекомендуют прием АСК в дозе от 75 мг 1 раз в день для пациентов с инсультом в анамнезе [29]. Не все пациенты, перенесшие инсульт, должны принимать АСК: в случае нарушений ритма сердца по типу фибрилляции и трепетания предсердий применение антикоагулянтов варфарина, дабигатрана, ривароксабана и апиксабана является более эффективным, чем применение АСК. Профилактика инсульта у таких пациентов препаратами АСК, согласно рекомендациям 2016 г., не показана. АСК, как уже упоминалось ранее, не показана и пациентам с геморрагическим типом инсульта.

Если пациенту выполнена операция коронарного шунтирования, Американская ассоциация сердца рекомендует АСК в дозе от 75 до 150 мг 1 раз в день для пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования артерии [30].

Исследование вопросов профилактики эмболии сосудов легких у пациентов, перенесших операцию по поводу перелома костей тазобедренного сустава, показало, что АСК в дозе 150 мг 1 раз в день снижает риск развития тромбоза глубоких вен или легких (легочная эмболия) примерно на 30% (на 9 событий на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 35 дней) [31].

Если у пациента диагностировано заболевание периферических артерий, несмотря на повышенный риск ИМ и инсульта, преимущество применения АСК не показано. Тем не менее большинство руководств рекомендуют АСК для пациентов с заболеванием периферических артерий. Доза препарата по рекомендации Американской ассоциации сердца для пациентов с заболеванием периферических артерий составляет от 150 мг 1 раз в день [32].

Если у пациента есть сахарный диабет, но никогда не было ИМ или инсульта, риск развития сердечно-сосудистых катастроф сопоставим с риском повторного ИМ у больных без сахарного диабета, которые уже имели сосудистую катастрофу в анамнезе. Первичные испытания средств профилактики не показали преимуществ АСК у больных с сахарным диабетом, но большинство руководств пациентам с сахарным диабетом рекомендуют прием АСК в дозе 75 мг/сут [33].

Должен ли пациент прекратить прием АСК перед внесердечной операцией? Согласно современным рекомендациям, монотерапия АСК в дозе 75 мг/сут является безопасной и

польза от продолжения приема препарата в этой дозе у пациентов, перенесших ранее ИМ или инсульт, преобладает над риском жизнеугрожающих кровотечений.

Побочные эффекты АСК и соединение АСК с антацидами

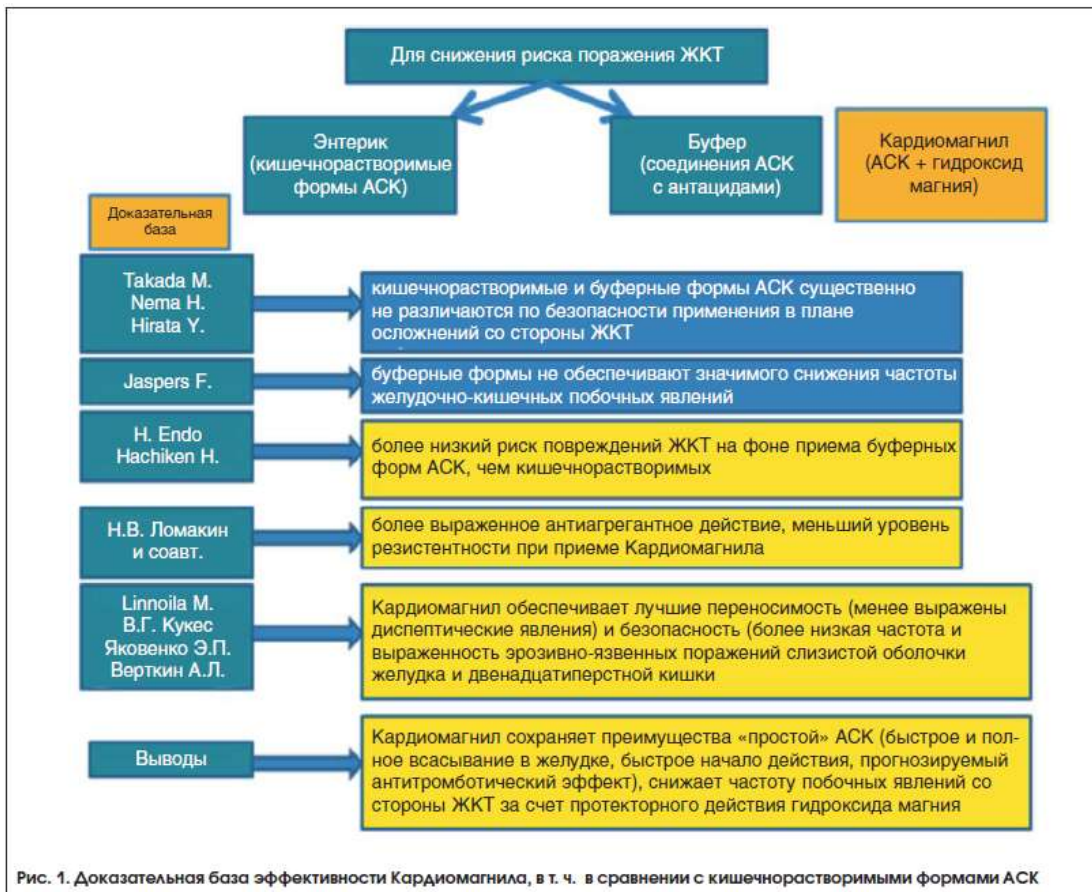
Несмотря на многочисленные положительные эффекты АСК, нередко ее использование в клинической практике ограничено ввиду побочных эффектов. Помимо риска кровотечений, а также наличия язвенного поражения ЖКТ, причиной ограниченного назначения АСК являются субъективные побочные эффекты со стороны ЖКТ за счет местного раздражения слизистой оболочки желудка.

АСК может спровоцировать желудочно-кишечные кровотечения (примерно 1 случай на 1000 пациентов, получавших лечение в течение 1 года). Риск обострения язвенной болезни, осложненной кровотечением, может быть уменьшен за счет использования ингибитора протонной помпы (например, омепразола) в сочетании с препаратом АСК. У 1–2% пациентов наблюдается аллергия на АСК, что может привести к астме или, реже, к жизнеугрожающему состоянию (анафилаксии). Пациенты с отягощенным аллергоанамнезом по АСК могут пройти процедуру десенсибилизации. После прохождения десенсибилизации пациенты не должны пропускать прием очередной дозы препарата во избежание рецидива аллергического статуса.

Комплаентность при лечении АСК у пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и ЖКТ представляет актуальную задачу, трудную для практического решения. На сегодняшний день особые лекарственные формы АСК, эффективно защищающие ЖКТ, представляют собой реальный доступный медикаментозный вариант применения этого препарата у мультиморбидных пациентов, для которых соотношение риска и пользы особенно актуально. Одним из наиболее эффективных препаратов является препарат Кардиомагнил – соединение ацетилсалициловой кислоты (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с невсасываемым антацидом – гидроксидом магния. Эффект блокировки тромбогенеза проявляется в течение нескольких минут после приема препарата. Кардиомагнил уменьшает тяжесть острого коронарного синдрома и инсульта и предотвращает повторные сердечно-сосудистые катастрофы. Невсасываемые антациды – наиболее часто используемые препараты при лечении язвенного поражения ЖКТ. Действие препарата связано с адсорбцией соляной кислоты, снижением протеолитической активности желудочного сока, что препятствует повреждающему действию на слизистую оболочку желудка и кишечника. Гидроксид магния, входящий в состав Кардиомагнила, обладает эффектом быстродействующего антацида, не оказывающего влияния на всасываемость АСК.

Таким образом, препарат Кардиомагнил сочетает способность обеспечивать максимальный эффект АСК и подавлять ее неблагоприятные побочные действия посредством гидроксида магния. Соединение АСК с гидроксидом магния (Кардиомагнил) позволяет существенно снизить частоту синдрома желудочной и кишечной диспепсии и стимулировать приверженность пациентов лечению.

Подтверждением этого служат неоднократно проведенные исследования Кардиомагнила, показавшие его эффективность и преимущество перед кишечнорастворимыми формами АСК (рис. 1).



Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

- Прием АСК в дозах 75 и 150 мг/сут показан всем пациентам для вторичной профилактики ССЗ.
- Относительно пациентов, у которых невозможно применение стандартного режима дозирования АСК, изучается аспект хронотерапии: вариабельность низких доз в течение дня или прием препарата с определенными интервалами.
- АСК оказывает не только кардиальные, но и внесердечные долгосрочные положительные эффекты, поэтому концепция хронотерапии открывает новые перспективы в применении этого, казалось бы, детально изученного препарата.
- На данный момент существует много лекарственных форм АСК. Кардиомагнил представляет собой соединение АСК с гидроксидом магния. Данная комбинация позволяет существенно снизить частоту синдрома желудочной и кишечной диспепсии и повысить комплаентность пациентов.