

К.А. Бобрышев, д. мед. н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет

Ацетилсалициловая кислота в кардиологической практике

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – такой же символ медицины, как стетоскоп или лобный рефлектор отоларинголога. Растительные салицилаты (от лат. salix – ива) применялись еще 3-4 тысячелетия назад в Шумере и древнем Египте. О лечебных свойствах коры ивы, мирты, таволги упоминали Гиппократ, Цельс и Плиний Старший. АСК была синтезирована в 1897 г. немецким химиком F. Hoffmann. Он же успешно назначил это средство первому пациенту с артритом – своему отцу.



К.А. Бобрышев

Длительное время салицилаты считались только противовоспалительными и жаропонижающими средствами. Влияние АСК на гемостаз удалось установить лишь в середине XX века. По наблюдениям американского врача L. Craven, кровотечения после тонзилл- и аденэктомии возникали только у пациентов, получавших для обезболивания АСК. Это же предупреждало приступы стенокардии. L. Craven предположил, что АСК препятствует коронарному тромбозу и первым назначил ее для профилактики инфаркта миокарда. За открытие механизма действия препарата британский фармаколог J. Vane получил Нобелевскую премию (1982). Он же первым научно обосновал назначение АСК как антиагреганта. В 1980 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендовало препарат для снижения частоты повторного инсульта.

Антиагрегантный эффект АСК опосредован необратимым угнетением циклооксигеназы 1 типа (ЦОГ-1) тромбоцитов. Так как эти клетки не имеют ядра и не могут синтезировать новую ЦОГ, АСК действует около 10 суток, то есть пока циркулируют старые тромбоциты. Ежедневно 10% из них заменяется новыми клетками. Поэтому АСК нужно принимать 1 р/сут, но в низких дозах, которых достаточно, чтобы подавить ЦОГ-1 у небольшого пула новых тромбоцитов. ЦОГ-1 расщепляет арахидоновую кислоту до тромбоксана А₂ (ТхА₂), активирующего агрегацию тромбоцитов. АСК, снижая синтез ТхА₂, предупреждает тромбоз, вызванный повреждением атеросклеротической бляшки. Такой тромб содержит большое количество тромбоцитов и окрашен в белый цвет. В отличие от белого, красный тромб состоит в основном из фибрина, а тромбоциты представлены лишь единичными «вкраплениями». Красный тромб – следствие внутрисосудистого застоя или воспаления, характерных для кардиоэмболий и венозных тромбозов. Поэтому в профилактике

эмболического инсульта и тромбоза легочной артерии роль АСК, как и других антиагрегантов, невелика. Наиболее значимым показанием для АСК служит профилактика острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта.

Профилактика ОКС направлена на предупреждение коронарного тромбоза. Европейское общество кардиологов (ЕОК) выпустило несколько рекомендаций, в которых обсуждается назначение антиагрегантов (табл. 1).

АСК можно назначать лицам, имеющим неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска, но без манифестного заболевания сердца и сосудов. Крупные метаанализы показали, что АСК предотвращает 19-31 случай сосудистой смерти на 1000 пациентов с бессимптомным атеросклерозом. Однако до сих пор точно неизвестно, кому именно следует принимать АСК для первичной профилактики ишемического инсульта, инфаркта миокарда и внезапной смерти. Этим объясняются отличия в клинических рекомендациях, изданных разными профессиональными обществами. В частности, выделяют европейский и североамериканский подходы.

Европейский подход подразумевает осторожное отношение к приему АСК для первичной профилактики. Обоснованием этого служит относительно небольшой сердечно-сосудистый риск у пациентов с субклиническим атеросклерозом. В такой ситуации потенциальная польза от назначения АСК может не перевесить вред от кровотечений, вызванных препаратом. В Европе поводом отказаться от назначения АСК для первичной профилактики ишемических событий послужили результаты метаанализа Antithrombotic Trialist's Collaboration.

Североамериканский подход предусматривает прием АСК только отдельными категориями бессимптомных лиц со значительно повышенным сердечно-сосудистым риском.

Артериальная гипертензия. Профилактическое назначение АСК показано при поражении органов-мишеней, прочих случаях высокого / очень высокого сердечно-сосудистого риска, снижении функции почек: сывороточный креатинин >115 мкмоль/л или расчетная скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м². Соотношение «риск/польза» от приема АСК особенно благоприятно, если возраст пациента составляет 50-59 лет, ожидаемая продолжительность его жизни – ≥10 лет, он имеет низкий риск желудочно-кишечных кровотечений и высокий риск колоректального рака. В отдельных случаях АСК могут принимать лица в возрасте 60-69 лет. Чтобы снизить риск геморрагического инсульта, АСК следует назначать только после стабилизации артериального давления.

Сахарный диабет. Как средство первичной профилактики АСК показана только пациентам с 10-летним сердечно-сосудистым риском, равным ≥10%. В эту группу входят больные сахарным диабетом 1 и 2 типов старше 50 лет (мужчины) или 60 лет (женщины), которые имеют ≥1 дополнительный фактор риска: семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, курение, дислипидемию, альбуминурию.

Бессимптомный атеросклероз периферических артерий. В руководстве ЕОК по профилактической кардиологии подчеркнуто, что эффективность АСК при бессимптомном атеросклерозе периферических артерий пока не доказана. В то же время Американский колледж врачей торакального профиля рекомендует (2012) назначать 75-150 мг/сут АСК всем пациентам с периферическим атеросклерозом, в том числе субклиническим. При этом акцент делается на бессимптомном атеросклерозе сонных артерий, так как, по мнению американских специалистов, АСК благодаря своим плейотропным эффектам замедляет его прогрессирование.

Таким образом, для АСК как средства профилактики ИБС, особенно вторичной, существует солидная доказательная база. Однако эксперты оценивают АСК неоднозначно: одни называют ее «нестареющим ветераном» (М.Ю. Гиляров), другие задаются вопросом, не наступило ли «начало конца бесконечной истории» этого препарата (О.В. Аверков).

У части экспертов скепсис к АСК сочетается с благосклонностью к клопидогрелю и другим ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов. Такое отношение, вероятно, связано с результатами клинического испытания CAPRIE (1996). Исследование включало свыше 19 тыс. пациентов, перенесших ишемический инсульт или инфаркт миокарда либо страдающих окклюзирующим поражением периферических артерий. Сравнивали АСК (325 мг/сут) и клопидогрель (75 мг/сут). Длительность наблюдения колебалась от 1 до 3 лет и в среднем составляла около 2 лет. Использовали комбинированную конечную точку: острый инфаркт миокарда + ишемический инсульт + «сосудистая» смерть. Исследование показало, что клопидогрель превосходит АСК лишь при заболевании периферических артерий. Благодаря приему клопидогреля у этих пациентов и конечная точка, и желудочно-кишечные побочные эффекты регистрировались реже, чем у больных, получавших АСК. Однако в клиническом испытании CAPRIE пациенты ежедневно принимали 325 мг АСК, а это в 2-3 раза больше суточных доз, которые рекомендуют сейчас.

Таблица 1. Рекомендации ЕОК по назначению антиагрегантов при ИБС

| Показания | Схема назначения | Доказательная база | Источник – клинические рекомендации |
|---|---|--------------------|--|
| Стабильная ИБС | Неопределенно длительная монотерапия АСК в дозе 75-150 мг/сут | I, A | «Ведение пациентов со стабильной ИБС» (ESC, 2013) |
| Плановое ЧКВ с установкой непокрытого стента | Неопределенно длительный прием АСК в дозе 75-150 мг/сут. В течение первого ≥1 мес АСК принимают в составе ДАТ ¹ с клопидогрелем | I, A | «Реваскуляризация миокарда» (ESC совместно с EACTS и EAPCI, 2014) |
| Плановое ЧКВ с установкой покрытого стента | Неопределенно длительный прием АСК в дозе 75-150 мг/сут. В течение первых 6 мес АСК принимают в составе ДАТ ¹ с клопидогрелем ² | I, B | «Реваскуляризация миокарда» (ESC совместно с EACTS и EAPCI, 2014) |
| Острый инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST | Однократная нагрузочная доза АСК (150-300 мг) с переходом на поддерживающую дозу 75-100 мг/сут. Первые 12 мес после ЧКВ АСК назначают в составе ДАТ с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов (тикагрелором или прасугрелем) ³⁻⁵ | I, A | «Ведение острого инфаркта миокарда у пациентов с подъемом сегмента ST» (ESC, 2017) |
| ОКС без стойкого подъема сегмента ST | Однократная нагрузочная доза АСК (150-300 мг) с переходом на поддерживающую дозу 75-100 мг/сут. Первые 12 мес АСК назначают в составе ДАТ с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов ⁴ | I, A | «Ведение ОКС у пациентов без стойкого подъема сегмента ST» (ESC, 2015) |

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ESC – Европейское общество кардиологов; EACTS – Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии; EAPCI – Европейская ассоциация по изучению чрескожных вмешательств на сердце и сосудах.

¹ДАТ назначают непосредственно до или сразу после ЧКВ.

²Длительность ДАТ варьирует в зависимости от профиля риска пациента. У больных с высоким риском кровотечений клопидогрель назначают менее чем на 6 мес (IIb, A). При высоком ишемическом риске и низком риске кровотечений клопидогрель можно назначать длительно (IIb, C). АСК пациент должен принимать неопределенно долго вне зависимости от исходного профиля риска.

³Если тикагрелор или прасугрель недоступны либо противопоказаны, их можно заменить клопидогрелем.

⁴Если у пациента высокий риск кровотечения, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов не назначают. Пациент должен получать только один антиагрегант – АСК.

⁵При низком риске кровотечений к ДАТ (АСК + клопидогрель) можно добавить ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут (IIb, B).

Поэтому сомнительно, что клопидогрелю присущ лучший профиль безопасности, чем АСК. Обоснованность таких сомнений подтверждают результаты исследования Испанской ассоциации гастроэнтерологов – АЕГ (Lanas и соавт., 2006). В этой работе сопоставляли риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов и АСК в дозе 100 мг/сут. Оказалось, что повышение риска геморрагических осложнений в обоих случаях сопоставимо (в 2,8 и 2,7 раза соответственно).

Анализ современных рекомендаций, в которых обсуждается антиагрегантная терапия, позволяет сделать следующие выводы:

1. При любой форме ИБС все пациенты должны принимать АСК, которая служит антиагрегантом выбора. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, в частности клопидогрель, нужны лишь отдельным категориям больных.

2. Большинству пациентов АСК показана в низких, поддерживающих дозах – 75-100 (150) мг/сут. Только при ОКС больные должны однократно принять относительно высокую, нагрузочную дозу – до 300 мг.

3. АСК рассчитана на неопределенно долгий, фактически пожизненный прием. Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, как правило, самостоятельно не назначают. Эти средства входят в состав ДАТ, то есть их комбинируют с АСК. Длительность приема ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов ограничена несколькими месяцами, максимум 1 годом. Исключением служит непереносимость АСК или аллергия к ней. Только в этом случае пациенты должны постоянно принимать поддерживающие дозы клопидогреля.

4. При ОКС и высоком риске кровотечения АСК не противопоказана. Однако ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов использовать у таких пациентов не рекомендуется.

5. АСК – единственный антиагрегант, который допустимо назначать для первичной профилактики ОКС.

Дополнительными преимуществами АСК по сравнению с клопидогрелем служат большой опыт применения, быстрота антиагрегантного действия и наличие плейотропных эффектов.

Таблица 2. Плейотропные эффекты АСК

- Замедление роста и стабилизация атеросклеротической бляшки
- Повышение эффективности антигипертензивной терапии (при приеме АСК на ночь)
- Снижение риска колоректального рака
- Снижение риска меланомы у женщин в постменопаузе

Опыт применения АСК как противовоспалительного средства насчитывает почти 120 лет, что позволяет хорошо прогнозировать ее побочные эффекты. В качестве антиагреганта АСК официально используют без малого 40 лет. В то же время история клопидогреля по меньшей мере вдвое короче.

Быстрота антиагрегантного действия АСК особенно важна при ОКС. Если клопидогрель действует спустя 1-2 ч, то АСК подавляет тромбообразование уже через 20 мин после приема внутрь. Это объясняется тем, что в отличие от пролекарства клопидогреля АСК не требует предварительной активации в организме. Особенно быстро действует желудочно-растворимая форма АСК: ее молекулы не диссоциируют в кислой среде желудка, и неионизированный препарат легко адсорбируется через липидные мембраны эпителиальных клеток. Напротив, кишечнорастворимая форма АСК теряет время, необходимое для транзита в кишечник. Здесь АСК подвергается риску гидролиза кишечными гидролазами, ионизируется под воздействием щелочной среды кишечника, а это не только замедляет скорость ее попадания в кровоток, но и снижает биодоступность.

Плейотропные эффекты АСК опосредованы ее противовоспалительными свойствами, в частности способностью подавлять синтез Р-селектина, контролировать гены воспаления, повышать образование оксида азота, стимулировать адгезию и миграцию предшественников эндотелиальных клеток, защищать эндотелий от свободнорадикального окисления. Наиболее важные плейотропные эффекты АСК перечислены в таблице 2.

Справка «ЗУ»

Международные и национальные кардиологические общества рекомендуют применять АСК в дозе от 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний (например, ОКС) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ИБС, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Для достижения максимального антитромбоцитарного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение препарату без кишечнорастворимой оболочки, обеспечивающему начало всасывания действующего вещества в желудке.

Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов.

В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Takeda GmbH (Германия) – Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).

Выводы

АСК – единственный антиагрегант для пожизненного назначения всем пациентам с ИБС, у которых отсутствуют противопоказания к его приему. АСК является основой комбинированной антитромбоцитарной терапии и по профилю безопасности не уступает ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов. В отличие от клопидогреля, АСК обладает рядом плейотропных эффектов, которые подчеркивают преимущества этой молекулы и могут в ближайшем будущем расширить показания для назначения препарата.

Статья печатается при содействии ООО «Такеда Украина».

UA/CVM/1117/0112



Здоров'я[®] України[®]

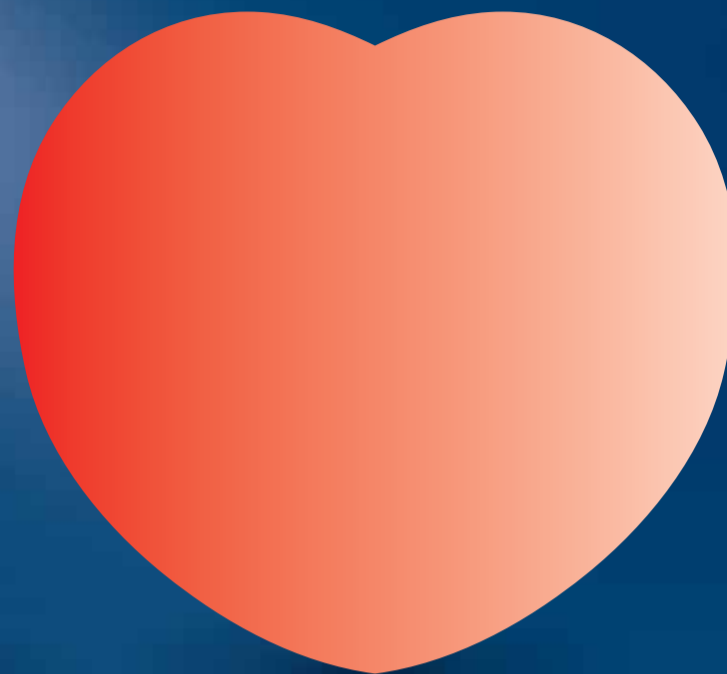
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



Я



КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,
підказаний серцем*



- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії,

біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження

на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) – Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) – Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua