

Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой: эффективность, безопасность и переносимость

Обоснованность антитромбоцитарной терапии у больных с высоким кардиоваскулярным риском на сегодняшний день не вызывает сомнений.

В пользу такого лечения свидетельствуют данные многочисленных исследований и метаанализов, таких, например, как Antiplatelet Trialists' Collaboration (ATS, 2002). Метаанализ 287 исследований, в которых участвовали в общей сложности 212 тыс. пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, показал, что длительный прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) 75-325 мг/сут снижает относительный риск смерти вследствие сосудистых причин на 25%. Прием АСК приводит к существенному снижению частоты инфарктов и сердечно-сосудистой смертности, что сделало указанный препарат одним из наиболее часто назначаемых. Исследование Women's Health Study, включавшее 39 876 женщин старше 45 лет, из которых 19 934 принимали АСК по 100 мг через день, показало, что частота инсульта была достоверно ниже (на 17%) у участниц, получавших АСК. В группе АСК достоверно реже развивался ишемический инсульт (на 24%) и нефатальный инсульт (на 19%); частота транзиторных ишемических атак также была на 22% ниже. Анализ подгруппы пациенток ≥ 65 лет показал, что у последних терапия низкими дозами АСК достоверно снижала частоту комбинированной конечной точки – первого основного сердечно-сосудистого события – на 26% ($p=0,008$), впервые развившегося инфаркта миокарда на 34% ($p=0,04$), впервые развившегося инсульта на 30% ($p=0,05$). Таким образом, прием АСК у женщин пожилого возраста имел более выраженное протекторное значение.

В соответствии с рекомендациями ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2007) назначение АСК необходимо:

- при всех уже существующих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе у лиц с сахарным диабетом, если нет противопоказаний; для большинства пациентов рекомендуется пожизненное применение низких доз АСК;
 - в отсутствие явной сердечно-сосудистой патологии, если 10-летний риск кардиоваскулярной смерти составляет $\geq 10\%$ (очень высокий риск по SCORE).
- Клиницисту следует подумать о назначении АСК больному, относящемуся к одной из перечисленных ниже клинических групп:
- лица, перенесшие инфаркт миокарда или прооперированные по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) (стентирование коронарных артерий или аортокоронарное шунтирование);
 - больные, страдающие стенокардией;
 - пациенты с артериальной гипертензией и высоким кардиоваскулярным риском;
 - пациенты, перенесшие ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку;
 - лица, страдающие постоянной или пароксизмальной формой мерцательной аритмии, при невозможности

принимать варфарин (контролировать МНО);

- больные сахарным диабетом старше 40 лет;
- лица, страдающие хронической болезнью почек, при которой отмечаются повышенный уровень креатинина в плазме крови (>133 мкмоль/л для мужчин и >124 мкмоль/л для женщин) и протеинурия;
- больные, страдающие атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Таким образом, АСК сегодня занимает важное место в профилактике тромбообразования у больных со стабильными формами ИБС, при остром инфаркте миокарда, хирургической реваскуляризации миокарда. АСК назначают для совместного применения с антикоагулянтами после оперативных вмешательств на клапанах сердца, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, при ишемических инсультах и преходящих нарушениях мозгового кровообращения, для предупреждения тромботических осложнений при периферическом атеросклерозе, при поражении сонных артерий, мерцательной аритмии у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений или при противопоказаниях к назначению непрямым антикоагулянтов.

Более половины пациентов на терапевтическом приеме – это кандидаты на назначение антиагрегантов. Почему же тогда профилактический потенциал АСК используется врачами недостаточно, а в ряде случаев врач отменяет АСК или сам больной прекращает прием препарата? Виною тому как реальная угроза осложнений, так и страх перед ней. Однако, прежде чем принять решение об отмене АСК у больного высокого кардиоваскулярного риска, врач должен оценить последствия такого решения.

Известен клинический феномен рикошета: отмена АСК сопровождается 6-кратным возрастанием риска сердечно-сосудистых событий (G. Cotter, 2004). Более того, отмена АСК расценивается как причина 10,2% всех острых кардиоваскулярных осложнений (W. Burger, 2005).

То, что отмена АСК сопровождается существенным повышением функциональной активности тромбоцитов, подтверждает факт возникновения осложнений после обновления всего пула тромбоцитов (около 10 дней): период между отменой АСК и развитием острого коронарного события составляет 8,5 дня, острых цереброваскулярных осложнений – 14,3 дня. Что же тогда заставляет нас отменять АСК у больных, которым препарат критически показан? Мы полагаем, что риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (вопрос безопасности) и явления диспепсии (вопрос переносимости). Если отказ от антигипертензивного препарата сразу даст о себе знать (гипертензивным кризом или просто повышением

артериального давления со всеми клиническими проявлениями), то отмена АСК пройдет незаметно, а случившееся вскоре сердечно-сосудистое событие будет расценено как случайное событие в рамках естественного течения заболевания. Поэтому проблема переносимости лечения не менее важна, чем проблема безопасности, и напрямую связана с комплаенсом и эффективностью профилактических стратегий.

АСК считается идеальным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных различных клинических групп, но ее прием ассоциируется с побочными эффектами со стороны ЖКТ и повышением риска кровотечений.

Корреляция между приемом АСК и развитием желудочно-кишечных кровотечений была установлена в American comparative case study (Boston Collaborative Drug Surveillance Group, 1974; Levy, 1974). На фоне приема АСК увеличивалось число микрогеморрагий в слизистой желудка, причем отмечалась четкая зависимость геморрагии от дозы АСК. Прием АСК 75 мг/сут приводит к небольшому повышению кровопотери из желудка у здоровых лиц, при этом кровопотери удваиваются при дозе 300 мг и увеличиваются в 5 раз при применении доз 1,8-2,4 г/сут (Prichard et al., 1987; Hawkey et al., 1988; Prichard et al., 1989).

Выбор оптимальной дозы АСК базируется на знании механизма действия препарата: необратимое ингибирование в тромбоцитах ЦОГ-1 приводит к подавлению продукции тромбоксана A₂ (TxA₂). ЦОГ-1 в десятки раз чувствительнее к действию АСК, чем ЦОГ-2. В больших дозах АСК блокирует оба фермента, что и приводит к нарушению защитных свойств слизистой ЖКТ. В малых дозах АСК блокирует преимущественно ЦОГ-1. С. Patrono показано, что снижение риска сердечно-сосудистых катастроф при применении 500-1500 мг АСК составило 21%, 160-325 мг – 28%, 75 мг – 29%. Малые дозы не подавляют синтез PGI₂.

Наименьшей реально эффективной дозой, обеспечивающей снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, является доза 75 мг.

Повышенный риск желудочных кровотечений при приеме АСК обусловлен несколькими причинами:

- нарушением гемостатической функции тромбоцитов из-за снижения образования TxA₂ (общая для всех антиагрегантов причина); для низких доз этот эффект не является дозозависимым и обуславливает повышение риска кровотечений примерно в 2 раза (L. Garcia Rodrigues, 2001);
- уменьшением активности цитопротекторных простагландинов PGE₂ и PGI₂ из-за снижения их продукции слизистой; этот эффект дозозависим и



В.Ю. Приходько

менее выражен у дозы 75 мг; он отсутствует у других антиагрегантов, но свойствен нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП);

- подавлением желудочной циклооксигеназы, в результате чего уменьшается кровоток в слизистой оболочке и снижается синтез защитной слизи и бикарбоната (Kauffman, 1989);
- блокадой циклооксигеназного пути под действием АСК (и других НПВП), что приводит к повышенной активации липоксигеназного пути синтеза арахидоновой кислоты, усилению синтеза лейкотриенов, которые обладают способностью повреждать слизистую оболочку (Rainsford, 1987).

Опасения врачей, что прием малых доз АСК приведет к развитию кровотечения, имеют больше оснований у людей со скомпрометированной пищеварительной системой (язвенной болезнью, эрозивным гастритом в анамнезе, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью). Риск кровотечений из ЖКТ при приеме АСК у пациентов без язвенного анамнеза составляет 0,5% в год (риск спонтанных кровотечений – 0,1%), а риск развития АСК-индуцированных гастро- и дуоденальных заболеваний довольно высок (10-15% в течение первых 3 мес приема препарата). Именно эти состояния ухудшают переносимость лечения, являются причиной отмены препарата врачом или самостоятельного отказа больного от лечения и могут обусловить феномен рикошета.

К особенностям АСК-индуцированных гастро- и дуоденальных заболеваний относятся возникновение на ранних сроках лечения (в первые 1-3 месяца); бессимптомность («немые» язвы, которые выявляются при эндоскопии верхних отделов ЖКТ), возможно, обусловленная одновременным обезболивающим действием препарата; преимущественная локализация язв и эрозий в антральном отделе желудка (язвы чаще единичные, неглубокие; эрозии – множественные, поверхностные) (Г.Д. Фадеенко, 2009).

АСК-ассоциированные поражения ЖКТ возникают преимущественно у лиц, имеющих факторы риска развития этих состояний. К наиболее значимым факторам риска относятся пожилой возраст, язвенный анамнез, тяжелые сопутствующие заболевания, совместный прием антикоагулянтов, глюкокортикостероидов или других НПВП.

Не следует забывать и роли инфицирования *H. pylori*. В исследовании A. Lanas и соавт. (2002) было показано, что инфекция *H. pylori* является независимым фактором риска для развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих низкие дозы АСК.

Наибольшую (и не решенную на сегодняшний день) проблему составляет сочетанное применение НПВП (по поводу суставных заболеваний) и АСК (в качестве профилактики сердечно-сосудистых осложнений). Каждый год выписывают 500 млн рецептов на НПВП, при этом не учитывается, сколько людей принимают НПВП бесконтрольно, под влиянием средств массовой информации. Около 30 млн людей в мире (из них 40-60% – лица пожилого возраста) ежедневно принимают НПВП. 58% НПВП-ассоциированных гастродуоденальных язв манифестируют осложнениями. Применение НПВП – в анамнезе у 50-60% всех пациентов, госпитализированных по поводу желудочно-кишечного кровотечения (А.П. Виктор, 2005).

Наиболее уязвимой группой в отношении осложнений АСК-терапии со стороны ЖКТ являются пожилые люди. Во-первых, они чаще всего принимают регулярное лечение НПВП по поводу суставных заболеваний или хронической боли (в частности, боли в спине). Во-вторых, именно пожилые люди имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий, по поводу чего постоянно принимают АСК. Исследование N.J. Talley и соавт. (1995) показало, что около 70% людей старше 65 лет регулярно принимают НПВП ежедневно, 34% – ежедневно; АСК принимали 60% лиц этого возраста.

В последние годы значительно шире стала назначаться АСК, появилось много новых НПВП, которым приписывается почти полное отсутствие гастроинтестинальных осложнений (высоко-селективные ингибиторы ЦОГ-2), поэтому сочетанный прием НПВП и АСК является в наше время сложной проблемой внутренней медицины. Комбинация НПВП и АСК способствует развитию осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у 5,6% принимавших ее лиц, при этом применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 в сочетании с АСК оказывает такое же неблагоприятное действие на ЖКТ, что и неселективные НПВП (A. Lanas et al., 2000; C.J. Hawkey et al., 2007). В исследовании N.S. Abraham и соавт. (2008) комбинация АСК и коксибов у пожилых больных обуславливала возрастание риска желудочно-кишечных поражений в 3,8-5,6 раза по сравнению с монотерапией АСК. Учитывая определенный риск увеличения сердечно-сосудистых событий при применении коксибов, С. Vaigent рекомендует различные стратегии в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска и риска кровотечения из ЖКТ (С. Vaigent, 2003) (табл.).

Не все НПВП действуют одинаково, усиливая антитромботический потенциал. На фоне приема ибупрофена наблюдается увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф за счет риска развития межлекарственного взаимодействия препаратов, чего не отмечается при использовании кетопрофена, диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2. Поэтому не следует сочетать ибупрофен и индометацин с АСК даже под прикрытием ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Консенсус ACC/ACG/ANA (2008) дает следующие рекомендации по профилактике осложнений со стороны ЖКТ на фоне антитромбоцитарной терапии.

- Использование любых НПВП, в том числе ЦОГ-2-селективных, в комбинации с кардиопротекторными дозами АСК повышает риск желудочно-кишечных осложнений и требует назначения гастропротекторной терапии.

- Применение даже низких (кардиопротекторных) доз АСК ассоциировано с повышением риска желудочно-кишечных осложнений в 2-4 раза. Эти побочные эффекты дозозависимы, поэтому в рутинной практике для длительной или постоянной терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений не рекомендуется назначать дозы свыше 81 мг/сут. Для пациентов с повышенным риском поражения ЖКТ (наличие факторов риска, язвенный анамнез) необходимо использовать гастропротекторную терапию.

- Комбинирование антиагрегантов (АСК, клопидогреля) с антикоагулянтами (нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином, варфарином) ассоциировано со значительным увеличением риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Такие комбинации следует использовать только по строгим показаниям с одновременным назначением ИПП (омепразола, эзомепразола и др.). Если варфарин используется в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией (АСК + клопидогрель), следует удерживать МНО в пределах 2,0-2,5.

- В целях снижения риска рецидива язвенного кровотечения не рекомендуется заменять АСК на клопидогрель; в этом случае более предпочтительной стратегией является комбинирование АСК и ИПП.

В исследовании A. Lanas и соавт. (2006) показано, что тиенопиридины (клопидогрель и тиклопидин) в стандартных дозах обуславливают такой же риск серьезных кровотечений из верхних отделов ЖКТ, что и АСК в дозе 100 мг/сут. Эти данные ставят под сомнение стратегию замены АСК на клопидогрель у больных с АСК-ассоциированными поражениями ЖКТ.

В исследовании F.K. Chan и соавт. (2005) сравнивались две стратегии антитромбоцитарной терапии при наличии поражений ЖКТ – назначение клопидогреля и применение комбинации

АСК и эзомепразола. В группе клопидогреля за 12 мес наблюдения произошло достоверно больше случаев рецидивов желудочно-кишечных осложнений по сравнению со стратегией комбинирования АСК и эзомепразола (8,6 vs 0,7%). Исследование K.C. Lai и соавт. (2006) подтвердило результаты предыдущего испытания: отмечено 13,6% случаев рецидивов осложнений со стороны ЖКТ в группе клопидогреля и 0% в группе АСК + эзомепразол. ИПП являются также предпочтительными лекарственными средствами для лечения и профилактики НПВП- и АСК-ассоциированных желудочно-кишечных осложнений.

- Перед началом длительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с пептической язвой в анамнезе рекомендовано обследование с целью выявления инфекции *H. pylori* (в случае наличия показана эрадикация).

Врач, назначивший АСК пациенту с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ, должен периодически направлять пациента на эндоскопическое исследование с целью выявления бессимптомных поражений. В случае развития язвенных кровотечений на фоне антитромбоцитарной терапии решение о целесообразности отмены препаратов необходимо принимать в индивидуальном порядке с учетом анализа всех рисков. При возникновении кровотечения из верхних отделов ЖКТ показано парентеральное введение ИПП, хотя эффективность такой стратегии не доказана.

Наряду с риском кровотечений иногда сталкиваются с проблемой плохой переносимости АСК даже у пациентов без дополнительных факторов риска или язвенного анамнеза. Следует ли таким больным назначать ИПП или же стоит подобрать специфическую форму АСК (быстрорастворимые таблетки, энтеросолюбильную, комбинацию с антацидами)? Если в отношении риска кровотечений, обусловленных в основном системным действием АСК, способ ее поступления в организм (желудок, кишечник) значения не имеет, то переносимость различных препаратов может варьировать.

Среди препаратов АСК мы отдаем предпочтение препарату Кардиомагнил (Nycomed). Особенностью его является наличие в таблетке гидроксида магния, который обеспечивает дополнительный гастропротекторный эффект за счет местного антацидного и обволакивающего действия.

Кардиомагнил имеет оптимальное сочетание показателей эффективности/безопасность/переносимость за счет минимальной эффективной и максимально безопасной дозы АСК. По нашему опыту, Кардиомагнил хорошо переносится пожилыми пациентами, вызывает меньше диспептических явлений, что обеспечивает лучшую приверженность пациента к лечению. Доза гидроксида магния в составе Кардиомагнила не тормозит всасывание АСК.

Из вышесказанного можно заключить, что обоснованность антитромбоцитарной терапии у больных с высоким сердечно-сосудистым риском на сегодняшний день не вызывает сомнения. При этом следует учитывать особенности лечения конкретного пациента и риск развития межлекарственного взаимодействия препаратов при назначении комбинированной терапии, а также риск развития осложнений.

НОВОСТИ

Выявлена новая функция плаценты в развитии головного мозга

Ученые из Института нейрогенетики Зилха (США) впервые доказали, что плацента человека активно синтезирует серотонин. Полученные данные открывают возможность для создания новых стратегий лечения больных сердечно-сосудистыми и психическими заболеваниями. Принципиально новые данные доказывают, что передний мозг эмбриона получает серотонин из плаценты, а не из крови матери, как это предполагалось последние 60 лет.

«Результаты нашего исследования показывают, что на самом деле серотонин вырабатывает плацента. Это вещество высвобождается из плаценты, попадает в кровоток плода и через него доставляется в головной мозг эмбриона. Раньше плаценту рассматривали как пассивный орган, однако сегодня стало известно, что она обладает высокими синтетическими способностями и играет гораздо более важную роль в развитии эмбриона, чем предполагалось ранее», – отметил ведущий автор исследования А. Боннин.

Совместная работа А. Боннина и З. Левитта также была направлена на изобретение уникальной исследовательской технологии, получившей название «плацентомер». Этот метод позволяет наблюдать за веществами, поступающими через плаценту от матери к эмбриону. Технология может использоваться при изучении моделей генетических заболеваний на животных, а также помочь в создании методов целенаправленного лечения матери, исключая воздействие на плод, или наоборот.

Серотонин – нейромедиатор, необходимый для нормального развития головного мозга, сердца и поджелудочной железы эмбриона. На ранних стадиях эмбрионального развития нейроны, синтезирующие серотонин, развиваются в задней части головного мозга плода. На этой стадии развития эмбриона к мозгу прилежат сердце, органы дыхания и другие органы, выполняющие важные функции. Затем нейроны, синтезирующие серотонин, появляются в переднем мозге плода, являющемся центром сознания и эмоциональной регуляции. Результаты исследования показывают, что в период «разрыва» между выработкой серотонина в нейронах переднего и заднего головного мозга плода важнейшим источником серотонина для головного мозга становится плацента. На этот процесс может повлиять характер питания матери, так как продукты являются единственным источником поступления в организм беременной незаменимой аминокислоты (триптофана), необходимой для синтеза серотонина.

«Нарушенная способность плаценты синтезировать и высвобождать серотонин может повлиять на его уровни в переднем мозге плода человека таким же образом, как это происходит у эмбриона мыши. Нарушение эмбриональной стадии развития головного мозга плода может привести к развитию во взрослом возрасте различных заболеваний, включая заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, психические расстройства», – заключил З.П. Левитт.

Результаты исследования соотносятся с увеличивающимся числом доказательств того, что даже минимальное вредное воздействие на развитие эмбриона в дальнейшем могут обусловить возникновение у человека проблем с психическим здоровьем, включая тревожные и эмоциональные расстройства, нарушения обучения и депрессию.

По материалам www.cbio.ru

Таблица. Стратегии гастропротекции при различном риске осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ (С. Vaigent, 2003)

Риск сосудистых нарушений	Риск серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ		
	Низкий (<0,2%/г)	Умеренный (0,2-0,5%/г)	Высокий (>0,5%/г)
Низкий (<1%/г)	НПВП	Ингибиторы ЦОГ-2	Ингибиторы ЦОГ-2 + ИПП
Умеренный (1-3%/г)	НПВП или ингибиторы ЦОГ-2+ малые дозы АСК	Ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы АСК ± ИПП	Ингибиторы ЦОГ-2 ± низкие дозы АСК + ИПП
Высокий (>3%/г)	Ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы АСК	Ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы АСК ± ИПП	Ингибиторы ЦОГ-2 + низкие дозы АСК + ИПП