

Н.В. Бездетко, д.м.н., профессор, кафедра фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Клинико-фармакологические аспекты сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска



Н.В. Бездетко

Заболевания сердца и сосудов – ведущая причина смерти во всех индустриально развитых странах. По данным W. Rosamond (2008), каждые 37 секунд от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) умирает 1 человек [39]. В Украине в 2012 г. доля кардиоваскулярной патологии в структуре смертности населения составила 65,8% [1]. В 2012 г. ССЗ унесли жизни больше, чем население г. Луганска.

Ключевую роль в развитии многих ССЗ играет тромбообразование. В клинической практике для блокирования процессов тромбоцитарной агрегации широкое применение получила ацетилсалициловая кислота (АСК). Начиная с 1967 г., когда впервые была описана способность АСК оказывать тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов [22], до настоящего времени антиагрегантная терапия с применением АСК является краеугольным камнем терапии ССЗ [13, 51]. За более чем 40-летнюю историю применения в кардиологии эффективное антитромботическое действие АСК при ССЗ, в частности при стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), ишемическом инсульте, атеротромбозе сонных артерий и аорты, артерий нижних конечностей, было продемонстрировано в многочисленных клинических испытаниях с участием в общей сложности свыше 115 тыс. пациентов [12]. Как и любая фармакотерапия, антиагрегантная терапия с применением АСК имеет также свои ограничения – аспирино-резистентность, ограничение сочетания с другими лекарственными средствами, в частности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Это положение отражено в рекомендациях FDA, национальных руководствах [5, 9, 11]. Пациенты с ССЗ относятся в основном к старшей возрастной группе и, как правило, имеют сопутствующие заболевания, при терапии которых невозможно обойтись без противовоспалительного и обезболивающего действия НПВП. У этой категории больных ограничение эффективной обезболивающей терапии из-за опасения развития лекарственных

осложнений может приводить к более серьезным проблемам, чем сами лекарственные осложнения [2, 61].

Анализ медицинской документации пациентов, включенных в ряд крупномасштабных ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований, показывает, что в реальной жизни более трети пациентов, получающих низкие дозы АСК, принимают также и НПВП [43, 81]. Значительная часть этих пациентов приобретает НПВП самостоятельно, без рекомендаций врача, чему способствует тот факт, что многие НПВП относятся к безрецептурным препаратам. В подобной ситуации нужно разобраться в особенностях лекарственного взаимодействия АСК и НПВП и ответить на ряд вопросов:

- следует ли продолжать профилактический прием АСК у пациентов высокого риска в случае необходимости лечения НПВП;
- каковы возможные последствия сочетанного приема АСК и НПВП у пациентов высокого риска;
- каким должен быть алгоритм выбора НПВП для совместного использования с АСК у кардиологических больных.

Ответы на эти вопросы следует искать в механизмах фармакологического действия АСК и других НПВП.

Следует ли продолжать профилактический прием АСК у пациентов высокого риска в случае необходимости лечения НПВП?

В основе процессов тромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов. Наличие

ускоренного турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда способствует повреждению эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и обнажением коллагена. В поврежденном, лишенном эпителия участке сосуда тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем и обнажившимся коллагеном. Под воздействием коллагена и ряда других биологически активных веществ – катехоламинов, тромбина, АДФ, серотонина – развивается процесс активации тромбоцитов. Одним из сильных активаторов тромбоцитов является тромбоксан А₂ (ТхА₂). Активированные тромбоциты, в свою очередь, высвобождают биологически активные вещества (АДФ, серотонин и все тот же ТхА₂). Происходит лабильная мембраны тромбоцита с образованием под действием АДФ и ТхА₂ гликопротеиновых рецепторов П₂У/Ш_а. При взаимодействии последних через образование фибриновых мостиков между тромбоцитами происходит формирование тромбоцитарных конгломератов в плазме крови (агрегация тромбоцитов). Образовавшиеся тромбоцитарные конгломераты прилипают к поврежденной интима сосуда с формированием первичных тромбоцитарных пробок. Такие тромбы непрочны и легко размываются током крови, являясь причиной микрососудистой обструкции. Таким образом, ТхА₂ играет важную роль в процессе активации и агрегации тромбоцитов. Он также обладает мощным вазоконстрикторным действием [6, 36, 55]. Кроме того, активированные ТхА₂ тромбоциты высвобождают фактор клеточного роста. Он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, повышает массу межклеточного матрикса, вызывает отложение фибрина. Все это способствует формированию атеросклеротической бляшки.

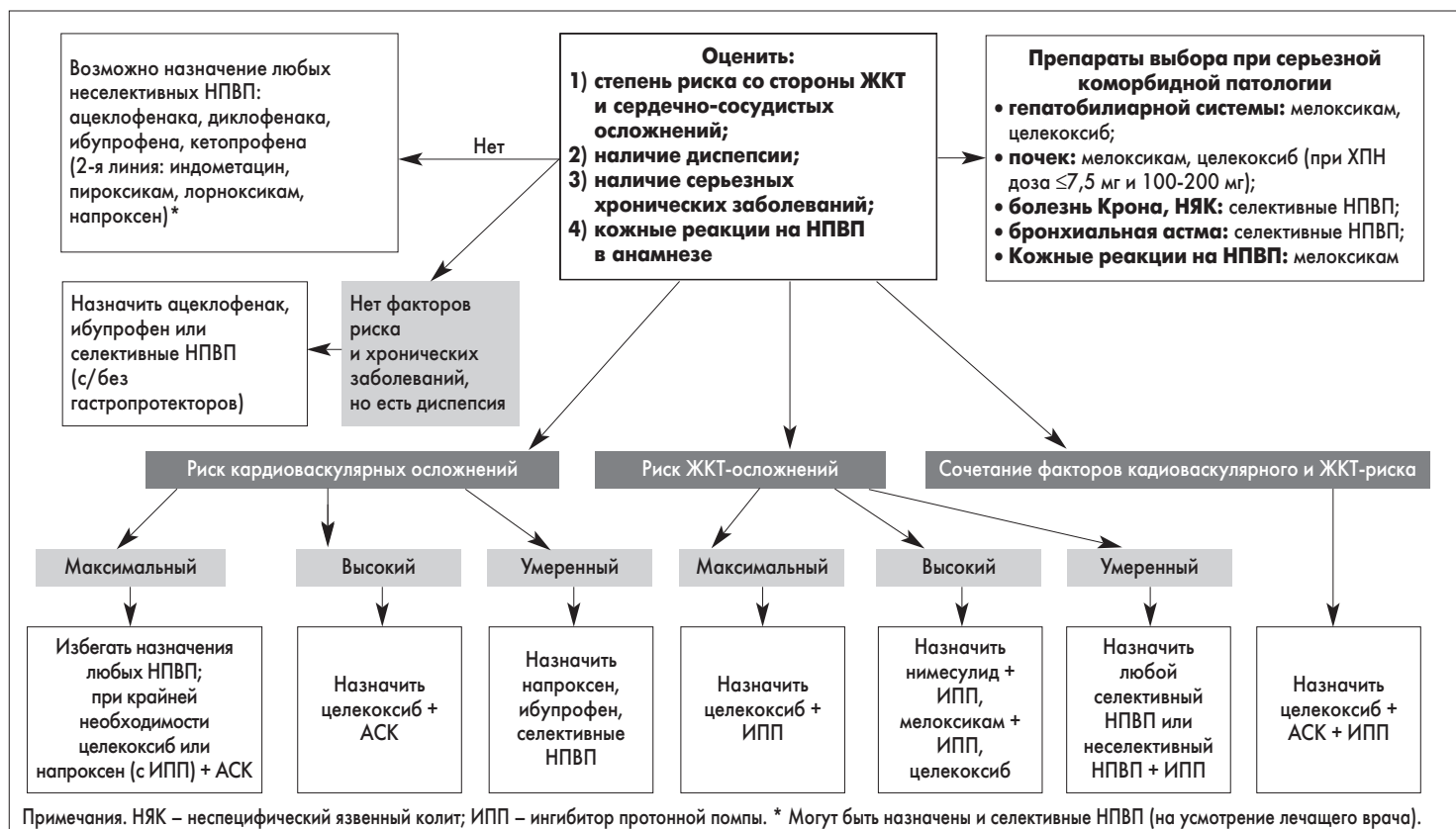
В то время как тромбоциты вырабатывают ТхА₂, клетки эндотелия сосудов продуцируют простагландин (PGI₂), обладающий

вазодилатирующими и антитромботическими свойствами. В условиях нормы сохраняется баланс между тромбоцитарным ТхА₂ и эндотелиальным PGI₂. Нарушение этого хрупкого баланса приводит к изменениям в системе гемостаза [12, 31].

ТхА₂, как и PGI₂, относится к эйкозаноидам – большой группе медиаторов, обладающих широким спектром биологической активности. Предшественником эйкозаноидов является арахидоновая кислота – полиненасыщенная жирная кислота, входящая в состав фосфолипидов плазматических мембран [78]. Биосинтез эйкозаноидов инициируется ферментом простагландинсинтазой (циклооксигеназой – ЦОГ). По современным представлениям, ЦОГ – димер, состоящий из двух симметричных мономеров. Активный центр ЦОГ локализован в узкой части гидрофобного канала, сформированного α-спиралью в пределах клеточной мембраны, что облегчает взаимодействие фермента с арахидоновой кислотой [28].

Существуют две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеющие близкое строение. В составе ЦОГ-1 находится заряженный остаток аргинина, обеспечивающий высокую аффинность к большинству НПВП. ЦОГ-2 имеет более широкий и гибкий гидрофобный канал и дополнительную внутреннюю полость, созданную валином. Отличия в пространственной структуре определяют физиологические различия изоферментов ЦОГ. ЦОГ-1 обнаруживается в большинстве клеток организма и отвечает за физиологические функции простагландинов, включая контроль локальной тканевой перфузии, гемостаза и защиты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В тромбоцитах она обеспечивает превращение арахидоновой кислоты в ТхА₂. ЦОГ-2 в обычных условиях присутствует в мозге и корковом слое почек. В других тканях экспрессия гена ЦОГ-2 индуцируется определенными стимулами. Так, например, ЦОГ-2 отвечает за синтез простагландинов, участвующих в воспалении и боли. В последнее время стало известно, что ЦОГ-2 образует простагландины, действующие на рецепторы в ядре клеток, что позволяет регулировать функции генов. Участие ЦОГ-2 в процессе тромбообразования связано с ее ответственностью за преобразование арахидоновой кислоты в PGI₂ [7, 21, 49, 73].

Антиагрегантный эффект АСК связан с ингибированием ЦОГ-1 в тромбоцитах. АСК по конкурентному типу вытесняет арахидоновую кислоту из верхней части гидрофобного канала, образованного белковой молекулой фермента ЦОГ-1, и при этом необратимо ацетирует сериновый остаток активного центра фермента. В результате доступ арахидоновой кислоты к активному центру фермента блокируется и, как следствие, уменьшается образование ТхА₂. Тромбоциты, не имея ядра, не в состоянии синтезировать белки, поэтому они не могут заменить необратимо заблокированную ЦОГ новым синтезом. Таким образом, кровяные пластинки утрачивают способность производить ТхА₂ до конца своей жизни, т. е. около 7-10 дней. Полноценно функционировать смогут только вновь образованные тромбоциты. Так как в кровь человека ежедневно поступает около 10% новых тромбоцитов, для угнетения функции этих клеток достаточно



Примечания. НЯК – неспецифический язвенный колит; ИПП – ингибитор протонной помпы. * Могут быть назначены и селективные НПВП (на усмотрение лечащего врача).

Рис. Выбор НПВП с учетом риска лекарственных осложнений

однократного приема АСК в течение суток [12, 30, 72, 74].

Избирательность взаимодействия АСК с ЦОГ-1 относительна. В определенной мере она влияет и на ЦОГ-2. Блокада ЦОГ-2 в эндотелии сосудов тормозит синтез PGI_2 , который подавляется значительно слабее, чем синтез TxA_2 . Кроме того, эндотелиальные клетки имеют ядра и потому способны ресинтезировать ЦОГ, тем самым нивелируя действие АСК. Тормозящее действие АСК на уровне эндотелиальных клеток, таким образом, является более слабым и менее продолжительным, а также зависит от дозы. Практически полностью подавлять тромбоксан-индуцированную агрегацию тромбоцитов, при этом не влияя на кардиопротекторные эффекты ЦОГ-2, АСК способна в дозах до 100 мг/сут. Именно ЦОГ-1-селективность АСК в низких дозах лежит в основе ее кардиопротекторного действия. Имеются данные, подтверждающие существование и других, не зависящих от синтеза TxA_2 дополнительных механизмов кардиопротекторного действия АСК [18], связанных с усилением фибринолиза и снижением свертывания крови, а именно:

– подавления образования тромбина, что может ингибировать формирование фибрина [41, 54];

– нарушения процесса превращения фибриногена в фибрин (путем ацетилирования остатка лизина в молекуле фибриногена) [14];

– утолщения (разрыхления) нитей фибрина, что облегчает доступ активаторов плазминогена, вызывающих их растворение;

– стабилизации опасной атероматозной бляшки путем подавления как экспрессии генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активации провоспалительных цитокинов, нормализации уровня С-реактивного белка [44];

– антиоксидантного действия, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – ОН-радикалов [16, 19];

– стимуляции продукции ферритина, который связывает свободные радикалы железа в крови и тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа [17];

– ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить процесс атерогенеза;

– повышения в клетках эндотелия активности NO-синтазы [37, 84];

Таким образом, в дополнение к классическому антиагрегантному эффекту малых доз АСК к настоящему времени выявлены новые аспекты ее фармакодинамики, представляющие существенный интерес с позиций возможного терапевтического влияния на тромбоатерогенез и позволяющие считать АСК уникальным препаратом.

Ингибирование ЦОГ является универсальным механизмом действия как для АСК, так и для всех НПВП. Как уже было отмечено выше, кардиопротекторное антитромботическое действие ингибиторов ЦОГ в значительной степени определяется избирательностью воздействия на ЦОГ-1. Измерение концентрации лекарства, необходимой для ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на 50% (IC_{50}), позволяет рассчитать индекс селективности для различных противовоспалительных препаратов [63]. Индекс селективности <1 указывает на то,

что препарат обладает большей ЦОГ-1-селективностью, в то время как индекс >1 показывает большую ЦОГ-2-селективность [3, 66]. К избирательным ингибиторам ЦОГ-1 относится АСК в малых дозах; неизбирательными ингибиторами ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются большинство классических НПВП (индометацин, диклофенак, напроксен и др.); преимущественно избирательными ингибиторами ЦОГ-2 – мелоксикам, набуметон, нимесулид; высокоизбирательными ингибиторами ЦОГ-2 – коксибы (целкоксиб).

С учетом механизма образования различных эйкозаноидов в процессе каскада арахидоновой кислоты и их роли в процессах атеротромбоза можно предположить наличие схожей с АСК антиагрегантной активности у классических НПВП и негативное влияние на агрегацию селективных ингибиторов ЦОГ-2 [40, 71]. Антиагрегантное действие классических НПВП сегодня хорошо известно, однако не используется в клинике в целях кардиопротекции. Клинические исследования по изучению способности неселективных ингибиторов ЦОГ обеспечивать сходный с АСК кардиопротекторный эффект крайне немногочисленны. Результаты ряда рандомизированных исследований, проведенных в последние годы, содержат крайне противоречивые данные о возможностях использования неселективных НПВП в кардиологии. Так, из 17 ретроспективных исследований напроксена в одном сообщается о статистически значимом повышении риска развития ИМ при применении этого препарата [42], в 6 – о незначительной тенденции к повышению риска развития ИМ [23, 33, 46, 67, 68, 80], в 7 – о незначительном снижении риска развития ИМ [20, 27, 29, 50, 58, 59, 82] и в 3 – о статистически значимом снижении риска развития ИМ [56, 62, 77]. Согласно результатам анализа 12 ретроспективных исследований по оценке безопасности применения ибупрофена, в 3 испытаниях сообщается о статистически значимом повышении риска развития ИМ, в 5 – о статистически незначимом повышении риска [29, 56, 59, 67, 82], в 2 – о статистически незначимом снижении риска [27, 50], еще в 2 – о значительном снижении риска развития ИМ в случае использования ибупрофена [62, 76]. При интерпретации этих весьма противоречивых данных следует учитывать, что, несмотря на большой размер выборки и современные медико-статистические методы, лежащие в основе анализа данных, в указанных исследованиях не проводилась оценка влияния сопутствующих факторов. Очень важным моментом является тот факт, что во всех ретроспективных исследованиях по организационным моментам невозможно было учесть бесконтрольный прием пациентами НПВП и АСК как безрецептурных препаратов [38].

Таким образом, на сегодня нет ни экспериментальных, ни достоверных клинических данных, свидетельствующих о том, что систематический прием НПВП у пациентов высокого риска может оказывать антитромботический эффект, сравнимый с таковым АСК. Следовательно, отменять низкодозовую АСК-терапию у этой категории пациентов в случае необходимости назначения НПВП с противовоспалительной и/или анальгетической целью не следует. Об этом прямо сказано в рекомендациях Европейского общества кардиологов.

Каковы возможные последствия сочетанного приема АСК и НПВП у пациентов высокого риска?

Основной механизм, обеспечивающий эффективное влияние АСК на агрегацию тромбоцитов (ингибирование ЦОГ-1), одновременно определяет ее потенциальную гастроинтестинальную токсичность. В соответствии с этим же механизмом сочетание АСК и неселективных НПВП может существенно повышать риск поражения ЖКТ, а при сочетании АСК с ЦОГ-2-селективными препаратами снижение гастроинтестинальной токсичности может нивелироваться неблагоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему.

Изучению степени кардиотоксичности сочетанного применения НПВП и АСК в клинике посвящено большое количество как проспективных, так и ретроспективных рандомизированных исследований [4, 52, 60]. В проспективном исследовании Chan (2006) в течение 12 (!) лет методом анкетирования были обследованы женщины ($n=70971$) в возрасте от 44 до 65 лет. Повышение риска кардиоваскулярных событий (ОР 1,44) при приеме НПВП на фоне длительного приема АСК отмечено в период 1990-2000 гг. (большинство обследованных в это время принимали высокие дозы АСК). Многофакторный анализ (с учетом всех потенциальных факторов риска, возраста, длительности приема и дозы НПВП) повышения риска смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии на фоне сочетанного приема АСК и НПВП не выявил. К сожалению, в этом исследовании все НПВП были объединены в одну группу, что затрудняет анализ и интерпретацию полученных результатов [60].

Когортное исследование, проведенное в Испании (4975 случаев ИМ в период 1997-2000 гг., 20 тыс. участников – контрольная группа), не выявило клинически значимого взаимодействия АСК в малых дозах и НПВП, включая ибупрофен. В то же время в случае приема АСК в высоких дозах при сочетании с НПВП риск ИМ повышался [59].

A. Scott и G. Kingsly (2008) продемонстрировали достоверное увеличение частоты развития сердечной недостаточности на фоне приема НПВП. Существенной разницы между классическими НПВП и коксибами не выявлено (хотя при приеме последних риск был минимальным) [57].

T. Kurth и соавт. (2003) выявили повышенный риск со стороны сердечно-сосудистой системы по сравнению с изолированным приемом АСК только в случае, если НПВП принимались более 60 дней. Но в этом же исследовании столь длительный прием НПВП (по сравнению с плацебо) снижал частоту развития острых коронарных событий лучше, чем терапия АСК [63].

В последнем исследовании A.M. Schering (2013), в котором изучалось влияние приема НПВП на уровень риска кардиоваскулярных событий (данные 97 698 пациентов за период с 1997 по 2009 год), кардиотоксическое действие выявлено у всех НПВП, хотя между отдельными препаратами имелась существенная разница во влиянии на риск кардиоваскулярной смерти. Наибольшее негативное влияние на сердечно-сосудистый риск зарегистрировано для диклофенака и коксибов. Особое внимание авторы исследования уделяют бесконтрольному приему безрецептурных НПВП пациентами высокого риска.

Распространенность этого явления в реальной жизни не только затрудняет анализ данных фармакоэпидемиологических исследований, но и таит в себе опасность повышенного риска развития побочных эффектов, в частности сердечно-сосудистой патологии, у лиц с факторами риска.

Окончательно вопрос о влиянии сочетанного применения НПВП и АСК на риск развития острых коронарных событий до настоящего времени не решен. Определенные надежды в этом отношении возлагаются на крупное проспективное исследование PATRONIUS, но до его окончания еще 2 года, а обобщения и анализа результатов необходимо ждать еще дольше. Тем не менее ни в одном случае пациентам, которые в момент начала исследования уже принимали АСК в низких дозах, указанный препарат при назначении НПВП не отменялся. Доля таких пациентов, по данным ретроспективных исследований, составляет от 20 до 35%.

Каков должен быть алгоритм выбора НПВП для совместного использования с АСК у кардиологических больных?

Многочисленные экспериментальные исследования *ex vivo* продемонстрировали существование фармакодинамического взаимодействия АСК с другими НПВП. В настоящее время считается, что неселективные НПВП блокируют активные центры ЦОГ-1 и тем самым могут препятствовать действию АСК. Рецепторы АСК и большинства НПВП расположены в малых гидрофобных каналах ЦОГ-1 тромбоцитов, что приводит к конкурентному ингибированию. Существование такого конкурентного взаимодействия показано на кинетических моделях для ибупрофена и метамизола [48, 61, 65].

Селективные блокаторы ЦОГ-2 не действуют в месте активного центра ЦОГ-1. Для объяснения их взаимодействия с АСК в последние годы была выдвинута гипотеза конформационного аллостерического взаимодействия. Учитывая, что ЦОГ представляет собой димерную структуру, весьма вероятно, что один из мономеров является активной субъединицей, а второй – регуляторной. Взаимодействие с определенными участками регуляторного мономера вызывает конформационное изменение второго и, как следствие, модификацию активности фермента. Данное предположение о механизме взаимодействия АСК и целкоксиба подтверждается результатами кристаллографического анализа, а также опытами *in vitro* и экспериментами на животных [28, 35, 66].

В опытах *in vitro* изучалось влияние АСК на агрегацию тромбоцитов в сочетании с различными НПВП. Было показано, что парацетамол, диклофенак и кетопрофен не влияли на антиагрегантное действие АСК. Все другие НПВП (напроксен, ибупрофен, сулиндак, пироксикам) снижали эффект АСК, причем разница между отдельными препаратами была весьма существенной [40].

Предположение о различных, конкурентных и неконкурентных, механизмах взаимодействия АСК и НПВП получило подтверждение в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [30], где изучали потенциал взаимодействия АСК и ибупрофена, парацетамола и рофекоксиба. Пациентам вводили 81 мг АСК за 2 ч до получения 400 мг ибупрофена в течение 6 дней. Другая группа лиц принимала АСК за 2 ч до получения 100 мг парацетамола, а третья – за 2 ч до приема селективного ингибитора ЦОГ-2 (25 мг). Далее пациенты после периода вымывания получали те же препараты, но в обратной последовательности. Показано, что ингибирование агрегации тромбоцитов АСК было заблокировано даже единственным приемом ибупрофена, если последний назначался до АСК. Если же АСК принимали первой, то подобного эффекта получено не было. Парацетамол и рофекоксиб не влияли на торможение функции тромбоцитов независимо от времени приема.

Когортное исследование с участием 1,9 млн пациентов в Калифорнии, среди которых зафиксировано 15 тыс. случаев острого

Продолжение на стр. 16.

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные катастрофы
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Возраст >65 лет при отсутствии иных факторов риска Язвенный анамнез (редкие рецидивы язвы) Прием глюкокортикоидов Курение и прием алкоголя Инфицированность H. pylori 	<ul style="list-style-type: none"> Компенсированная лечением АГ Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии клинических или инструментальных признаков ИБС
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Язвенный анамнез Прием АСК, антикоагулянтов и иных препаратов, влияющих на свертываемость крови 	<ul style="list-style-type: none"> Некомпенсированная АГ с признаками сердечной недостаточности, стабильная и неосложненная ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> ЖКТ-кровотечение, перфорация язвы, часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) Комбинация ≥ 2 факторов риска 	<ul style="list-style-type: none"> Нестабильная ИБС + ИМ или хирургическое вмешательство (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.) в анамнезе, а также ишемический инсульт

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

