

АЗБУКА КАРДИОЛОГА НАЧИНАЕТСЯ С АСПИРИНА

Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.^{*}, Мусина Н.П.

Клиника пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Антиагрегантная терапия сегодня общепризнанно занимает одно из ведущих мест в полноценной схеме лечения пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Из антиагрегантных средств наиболее изученными и широко применяемыми для профилактики сосудистых событий являются препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК). Ацетилсалициловая кислота на сегодняшний день рассматривается в качестве “золотого стандарта” антиромботической терапии. В рандомизированных исследованиях показано, что АСК может предотвращать как первое сосудистое осложнение, так и повторные осложнения у больных с острыми или хроническими окклюзивными поражениями сосудов, что является основанием для ее использования с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1]. Антиагрегантная терапия статистически значительно уменьшает риск развития случаев нефатального инфаркта миокарда и мозгового инсульта, а также внезапной смерти на 34% и других сосудистых осложнений на 22-32% [12]. В табл. 1 представлены сводные данные о пяти контролируемых исследованиях по применению аспирина с целью первичной профилактики ССЗ [14].

Исследования последних свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями имеют место тромбогенные изменения плазменного и тромбоцитарно-эндотелиального гемостаза, а также реологические свойства крови. С гемодинамической точки зрения развитие синдрома гипервязкости способно замедлять поток крови или даже останавливать его полностью, создавая ишемию и способствуя развитию тромбоза. При этом явления усиленного сосудистого свертывания крови сочетаются с нарушениями гемореологии и микроциркуляции, причем изменения этих систем происходят синхронно и тесно связаны между собой [18,19,20].

Важность оценки микроциркуляторного русла (МЦР) заключается в том, что на этом уровне происходят взаимодействие крови с окружающей тканью, обес-

печивая постоянное и адекватное кровоснабжение органов и тканей, осуществления клеточных функций.

Антиагрегантное действие АСК основано на угнетении продукции тромбоксана А₂, которое заключается в блокаде циклооксигеназы-1 типа в тромбоцитах, тем самым предотвращая агрегацию кровяных пластинок. Поскольку продолжительность жизни тромбоцитов составляет около 7 дней и в крови ежедневно обновляется 1/7 всего пула тромбоцитов, прием аспирина становится ежедневной процедурой [2]. Доза аспирина выше 325 мг/сут приводит к блокаде циклооксигеназы-2 и вазодилатации. Доказано, что образование тромбоцитарных агрегатов является одним из ведущих факторов, обеспечивающих течение ферментативных реакций гемокоагуляции и приводит к образованию тромбина и фибрина [18]. Аспирин в диапазоне доз, применяемых для профилактики сосудистых событий (75-325 мг/сут), уменьшает содержание в крови провоспалительных цитокинов и активирует пролиферацию, тем самым, обеспечивая мощный противовоспалительный эффект.

Противопоказаниями к назначению аспирина являются его непереносимость, кровоточащая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, аспириновая астма, тяжелые заболевания печени и нарушения в свертывающей системе крови.

Когда начинать терапию АСК

Применение АСК во вторичной профилактике ССЗ неизбежно и представляет собой так называемую “азбуку кардиолога” [15]. Назначение АСК в качестве первичной профилактики находит меньшее применение в клинической практике и подвергается активному обсуждению. Начиная с 2003 г., в рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, а также в рекомендациях ВНОК подчеркивается, что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должны определяться с позиции суммарного риска [3,4]. Концепция сердечно-сосудистого риска занимает важное место в современной медицине,

Таблица 1

Применение аспирина с целью первичной профилактики ССЗ

Исследование	Количество участников	Доза аспирина, мг/сут	Продолжительность исследования, годы	Риск сосудистых нарушений в группе контроля, % в год	Относительный риск при приеме АСК
PHS	22071	162,5	5,0	0,7	0,82
BDS	51399	5005	5,8	1,4	1,03
TPT	2540	75	6,8	1,7	0,74
HOT	18790	75	3,8	1,1	0,85
PPP	4495	100	3,6	0,8	0,71

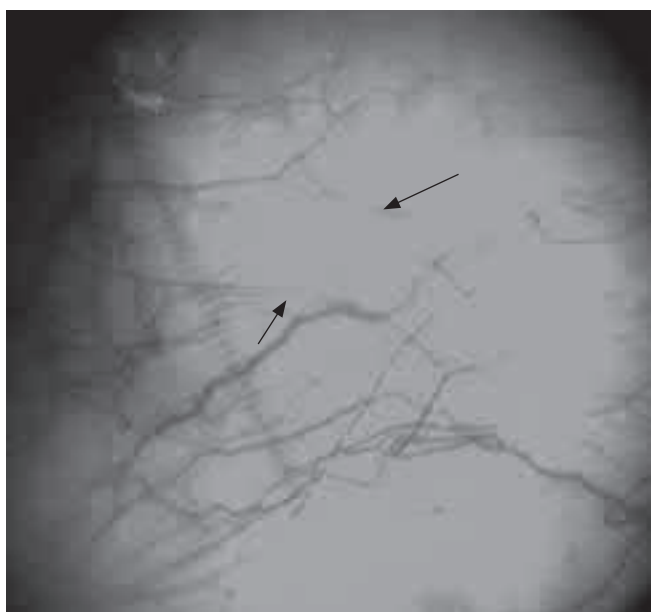


Рис. 1. Микроциркуляторное русло конъюнктивы больного, перенесшего ишемический инсульт (*внутрисосудистые: замедление кровотока или его остановка, наличие агрегации элементов крови (стрелочки).*)

в реальной клинической практике. В совокупности сочетание различных факторов риска определяет отдаленный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у конкретного индивидуума [5]. Согласно Европейским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике определение риска развития сердечно-сосудистых катастроф более 10% по шкале SCORE диктует необходимость назначения АСК в стандартной дозировке.

С повышением сердечно-сосудистого риска польза от профилактического назначения АСК увеличивается [6]. Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом по АГ прием АСК в дозе 75-150 мг/сут рекомендован всем больным артериальной гипертензией с ССЗ в анамнезе при отсутствии противопоказаний. Профилактический прием АСК должен осуществляться пациентом пожизненно [2,14].

Антиагрегантная терапия и артериальное давление

Ишемическая болезнь сердца, головного мозга связаны с тромбозом артерий. В свою очередь данные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой осложнения артериальной гипертензии (АГ). Установлено, что развитию протромботического состояния у больных АГ способствуют нарушения реологии крови и гемостаза [16], что диктует необходимость назначения антиагрегантных препаратов. В исследовании НОТ изучались преимущества добавления низких доз (75 мг) аспирина к антигипертензивной терапии (фелодипин в сочетании с иАПФ, АРА или диуретиком) для снижения развития ССО. Комбинация антигипертензивной терапии и малой

дозы аспирина обеспечила достоверное снижение частоты развития основных ССО на 15%, инфаркта миокарда на 36%.

При назначении аспирина пациентам с АГ необходим адекватный и тщательный контроль АД. В исследовании ТРТ продемонстрировано снижение ССО, особенно инсульта, при лечении аспирином больных с уровнем САД как менее 130 мм рт. ст., так и 145 мм рт. ст., но не более 145 мм рт. ст. Исходя из этого и возможности геморрагических осложнений у больных АГ, представляется обязательным назначение аспирина только в тех случаях, когда уже достигнут эффективный контроль АД [18]. Таким образом можно предотвратить развитие геморрагического инсульта.

Использование препаратов АСК и риск геморрагических осложнений

Основной проблемой профилактического приема АСК являются геморрагические побочные эффекты. Со стороны желудочно-кишечного тракта аспирин ингибирует продукцию простагландина E, который обеспечивает секрецию бикарбонатов и процессы репарации слизистой оболочки. Эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка на фоне приема АСК могут длительное время оставаться безболевыми по причине наличия у аспирина анальгетического эффекта. Частота кровотечений увеличивается при увеличении дозы аспирина. Рекомендуется постоянный прием 75-150 мг. В клинических исследованиях эти дозы ассоциировались с лучшим соотношением польза/риск [7]. Необходимость длительного приема АСК для профилактики ССО предъявляет особые требования к безопасности и переносимости препарата. Данная задача была решена путем разработки “защищенных” лекарственных средств. Для уменьшения серьезных желудочно-кишечных побочных действий разработаны кишечнорастворимые покрытия таблеток АСК, которые оказывают протективное действие на слизистую желудочно-кишечного тракта [8]. Эти препараты являются более безопасной альтернативой обычному аспирину для длительного применения, не уступая ему по антиромбоцитарному действию [9]. К данным препаратам относятся 2 варианта модификации лекарственных форм АСК:

- покрытые кишечнорастворимой оболочкой – Аспирин Кардио, Тромбо АСС, содержащие 100 мг АСК
- содержащие антацид – Кардиомагнил – 150 мг АСК. Предполагалось, что входящая в состав таблетки гидроокись магния адсорбирует соляную кислоту и обладает обволакивающим действием, однако содержание гидроокиси магния оказалось слишком мало, чтобы влиять на pH желудочного содержимого [21].

В исследовании, проведенном Bhatt et al., включившем 50 здоровых добровольцев, при сравнении двух

форм АСК (81 мг) — кишечнорастворимой и стандартной — достоверных различий в подавлении агрегации тромбоцитов за трехнедельный период наблюдений обнаружено не было [13].

Тем не менее, единственным “защищенным” препаратом АСК, подтвердившим не только свою антитромбоцитарную эффективность, но и безопасность в многочисленных исследованиях, является Аспирин® Кардио (Байер Шеринг Фарма, Германия). Интересны результаты, полученные в крупном рандомизированном исследовании Women’s Health Study, в котором участвовало почти 40000 здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше. Всем пациенткам назначался Аспирин® Кардио в дозе 100 мг через 1 день или плацебо на протяжении 10 лет. Наиболее значимые результаты на фоне приема Аспирина® Кардио были получены в отношении снижения риска развития первого инсульта, а именно, его уменьшения в общем на 17% ($p=0,04$), в основном за счет ишемического инсульта — на 24% ($p=0,009$) и транзиторных ишемических атак — на 22% ($p=0,01$) [14].

Аспиринорезистентность

Другой проблемой приема АСК является аспиринорезистентность. И это, действительно, на сегодня

остается открытым, нерешенным вопросом [7,10,11]:

- Нет общепринятого мнения по этому вопросу
- Нет общепринятого определения
- Остаются неясными механизмы развития аспиринорезистентности
- Не существует стандартных тестов определения аспиринорезистентности
- Неизвестна терапия резистентности к аспирину.

Поэтому, кардиологическая практика, основанная на результатах крупных рандомизированных клинических испытаний предполагает обязательное использование Аспирина, так как польза от его применения существенно превышает возможные риски у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

Нет сомнений в том, что применение оригинального препарата Аспирин® Кардио, представленного в современной кишечнорастворимой форме и наиболее оптимальной дозе 100 мг, обладающего максимальной доказательной базой, является оправданным.

И это так же верно, как и то, что использование антиагрегатных препаратов как в первичной, так и во вторичной профилактике ССЗ — одно из основополагающих правил, позволяющих добиться снижения риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Ушкалова Е.А. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике инсульта // Фарматека. — 2007. — № 15 (149). — с. 15-21
2. Сыркин А.Л. Антиагреганты и антикоагулянты в лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в свете новых рекомендаций // Болезни сердца и сосудов. — 2007. — № 7 — с. 28-30
3. 2003 European Society of hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension// J Hypertens 2003, 21, 1011-53
4. Национальные рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2004, Второй пересмотр
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска: результаты эпидемиологического мониторинга гипертензии // Consilium Medicum 2007. — №11, том 9. — с.31-34
6. Hayden M, Pignone M, Phillips C et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force// Ann Intern Med 2002;136(2):161-72
7. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // Фарматека. — 2006. — № 13 (128). — с. 35-41
8. Vanoob DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric — versus nonenteric-coated aspirin// Ann Pharmacother 2002;36(1): 163-66
9. Anonymous. Enteric-coated aspirin: review shows similar inhibition of platelet aggregation to ordinary dispersible aspirin// Cardiovasc J S Afr 2007;18(1): 41-43
10. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002;105:1650-55
11. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW et al. Aspirin resistance: position paper of the Working Group of aspirinresistance// J Thromb Haemost 2005;3:1309-11
12. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота — препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // РМЖ 2003. — Т. 11. — № 5. — с. 275-281
13. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity// J Am Coll Cardiol 2004;43:1127-29
14. Чукаева И.И. Аспирин и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо действовать // Consilium Medicum 2008. — №11, том 10. — с.72-79
15. Драпкина О.М. Антиагреганты в практике интерниста // Consilium Medicum 2008. — №5, том 11. — с.134-136
16. Лопатин Ю.М. Гиполипидемическая и антитромбоцитарная терапия у больных артериальной гипертензией. Руководство по артериальной гипертензии/ Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е. Москва. — Изд-во Меди Медика. 2005. — 784 с.
17. European Society of hypertension-European Society of cardiology guidelines for the management of hypertension// J Hypertens 2003, 21, 1011-53
18. Ельчанинов А.П., Чайковский Ю.Н., Саморукова Е.М., Фофанова М.А. Влияние антиагрегантов на ряд параметров системы гемостаза у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью // Болезни сердца и сосудов 2007. — № 3. — с. 33-38
19. Танащян М.М. Реперфузионная терапия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни 2004. — № 1. — с. 26-31
20. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология 2003. — № 3. — с. 13-27
21. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромбоцитарного препарата // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009. — № 7. — с.102-107

Поступила 17/02 — 2010

© Коллектив авторов, 2009
E-mail: drapkina@yandex.ru

[Ивашкин В.Т. — профессор, директор клиники, Драпкина О.М. (*контактное лицо) — профессор, зав. кардиологическим отделением, Мусина Н.П. — аспирант клиники].