

Ацетилсалициловая кислота в клинической практике

Т.Е.Морозова, Н.В.Ших
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Введение

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – одно из самых широко используемых и, возможно, наиболее полно изученных лекарственных средств в мире, которое по праву считается «золотым стандартом» в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако, несмотря на более чем столетний период, прошедший с момента открытия АСК, до сих пор расширяются горизонты ее терапевтического потенциала и механизма действия. АСК как «золотой стандарт» выбрана не случайно: она легко дозируется, относительно безопасна, побочные эффекты в результате длительного клинического применения хорошо известны и предсказуемы. Еще четверть века назад, несмотря на отсутствие четких доказательств эффективности антиагрегантов, обязательным правилом стало назначать почти любому больному, страдающему ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесшему инфаркт миокарда (ИМ) или ишемическое нарушение мозгового кровообращения, АСК.

Место АСК среди других антиагрегантов

АСК относится к антиагрегантам, которые ингибируют метаболизм арахидоновой кислоты, и является по сути неселективным ингибитором циклооксигеназы – ЦОГ (табл. 1). Основным механизмом действия АСК (см. рисунок) состоит в том, что препарат необратимо ингибирует ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелия сосудов, подавляя образование тромбоксана A_2 (мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции) – продукта метаболизма арахидоновой

кислоты, а в больших дозах обратимо ингибирует и ЦОГ-1 – предшественника простаглицина (деагрегант и вазодилататор). АСК, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), действует на уровне метаболизма арахидоновой кислоты, в больших дозах (АСК от 300 до 500 мг) одновременно блокирует синтез простаглицлинов, что косвенно может поддерживать агрегационное состояние тромбоцитов в результате количественного уменьшения простаглицлинов и их деагрегационного эффекта.

Существуют и иные механизмы действия АСК, которые отличают ее от других антиагрегантных препаратов и обуславливают ее уникальность. АСК оказывает ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина ($FII > FIIa$) и функционального состояния фибриногена – FI (блокирует лизин в молекулах фибриногена). Одновременно АСК способна активировать фибринолиз через высвобождение активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина [1].

В настоящее время в мире завершено большое количество исследований, посвященных применению антиагрегантов при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

Сегодня мы уже с уверенностью можем говорить, что обоснованность терапии антиагрегантами, к которым и относится АСК, нашла убедительные подтверждения в большом количестве многоцентровых исследований, выполненных по стандартам доказательной медицины. В этих исследованиях было установлено, что антиагреганты эффективны у самых разных категорий больных – мужчин и женщин, возрастных групп, лиц, страдающих артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и др. Имеющаяся на сегодняшний день большая доказательная база относительно эффективности и безопасности различных антиагрегантов, а также зарубежные и российские рекомендации по ведению больных со стабильной стенокардией и другими ССЗ позволяют утверждать, что из всех антиагрегантных лекарственных средств наибольшее распространение имеет АСК [2–4]. Она применяется как в условиях монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими антиагрегантами.

Ряд антиагрегантных лекарственных средств из-за отсутствия достоверных доказательств их преимущества перед АСК, недостаточной эффективности или потенциальной опасности не рекомендуется для широкого применения в клинической практике. К таким препаратам относятся дипиридамол, сульфинпиразон, простаглицин, бло-



Таблица 1. Классификация антиагрегантов

| Классы антиагрегантов | Препараты |
|---|--|
| 1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты | Неселективные ингибиторы ЦОГ – АСК, индobufен, трифлузал |
| | Блокаторы тромбоксана – пикотамид, ридогрел, вапипрост |
| 2. Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах | Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов: дипиридамол, трифлузал |
| 3. Блокаторы рецепторов аденозиндифосфата | Стимуляторы аденилатциклазы – илопрост |
| 4. Антагонисты IIb/III агликопротеиновых рецепторов тромбоцитов | Тиенопиридины: тиклопидин, клопидогрел |
| | Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон |



каторы синтетазы тромбоксана A_2 , антагонисты рецепторов тромбоксана A_2 и ингибиторы рецепторов $Pb/IIIa$ тромбоцитов для приема внутрь.

Доказательная база эффективности

Клиническая эффективность АСК в профилактике ИМ, инсульта у больных со стабильной стенокардией неоднократно была продемонстрирована в контролируемых исследованиях. С позиций доказательной медицины выявлена несомненная польза назначения АСК у разных категорий больных с ИБС, о чем наглядно свидетельствуют результаты крупнейшего метаанализа рандомизированных клинических исследований (РКИ), обобщивших данные о преимуществах антиагрегантов у пациентов с высоким риском развития сосудистых заболеваний (табл. 2.) [5, 6].

Обобщение доказательной базы по АСК позволяет выделить основные группы пациентов, у которых ее назначение помогает снизить смертность и частоту серьезных, в том числе и фатальных сердечно-сосудистых осложнений – ССО (ИМ, инсульт, тромбоэмболия). К ним относятся в первую очередь больные с разными формами ИБС [5, 6]:

- Пациенты с острым ИМ. Эффективность АСК в острой стадии ИМ в комбинации с тромболитиками достигает 42%. При этом, если комбинированная терапия начата в первые 6 ч после развития инфаркта, показатели смертности уменьшаются более чем на 50%. Кроме того, АСК является препаратом выбора при перикардите – одном из осложнений ИМ.
- Пациенты с нестабильной стенокардией. АСК является препаратом 1-й линии в лечении больных с нестабиль-

ной стенокардией, так как она снижает частоту развития сердечно-сосудистых смертей и ИМ. Назначение АСК данной категории пациентов сопровождается высокодоверным снижением риска развития ССО на 46%.

- Пациенты с ИМ в анамнезе. Результаты метаанализа Anti-thrombotic Trialists Collaboration свидетельствуют о снижении риска сердечно-сосудистых событий (ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность) на фоне лечения АСК.
- Пациенты с безболевым ишемией миокарда. АСК также эффективна при безболевым ишемией миокарда, как и при симптоматическом варианте ИБС.
- Пациенты после операции на коронарных артериях. Хирургические методы лечения неизбежно связаны с повреждением эндотелия и последующей активацией тромбоцитов. АСК подавляет активацию тромбоцитов, препятствуя развитию раннего стенозирования стента или рестенозирования коронарных сосудов.

Также имеются убедительные доказательства преимуществ назначения АСК и другим категориям больных, в частности:

- для вторичной профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов с инсультом и/или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе [7];
- для пациентов в возрасте от 65 до 75 лет с фибрилляцией предсердий АСК рассматривается как альтернатива варфарину при отсутствии других факторов риска;
- у пациентов после операций на клапанах сердца для снижения риска развития эмболии или смерти от осложнений;

Таблица 2. Влияние АСК на риск серьезных ССО у больных с ИБС. Результаты метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration [6]

| Формы ИБС/ интервенционные методы лечения | Количество РКИ | Число больных | Снижение риска серьезных ССО (ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смерть), % |
|---|-------------------|------------------|--|
| Острый ИМ | 15 | 19 288 | -30 |
| Нестабильная стенокардия | 12 | >5000 | - 46 |
| ИМ в анамнезе | 11 | 18 788 | -25 |
| Стабильная стенокардия | 7 | 3000 | -33 |
| После АКШ | 25 | >6000 | -4 |
| После ЧКВ | 9 | >3000 | -55 |
| Мерцательная аритмия | 4 | 2770 | -24 |
| ИБС с высоким риском (ИМ и/или инсульт в анамнезе, атеросклероз сосудов нижних конечностей, СД) | 195 | 135 640 | -25 |

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

- у пациентов с заболеваниями периферических артерий АСК способствует профилактике венозных тромбозов и легочных эмболий. В 2000 г. было опубликовано самое большое клиническое исследование по профилактике венозных тромбозов: «Профилактика легочных эмболий» (Pulmonary Embolism Prevention – PEP-study), которое убедительно доказало уменьшение развития легочных эмболий и частоты развития симптоматических тромбозов глубоких вен;
- у пациентов с СД типа 2 с целью вторичной профилактики ИБС при отсутствии к нему противопоказаний. Назначение АСК с целью первичной профилактики ИБС показано пациентам с СД типа 2 в возрасте старше 30 лет, имеющим высокий риск ее возникновения (отягощенная наследственность по ИБС, курение, АГ, ожирение) [8];
- при АГ [9].

В практике поликлинического врача нередко встречается ситуация, когда больной со стабильной стенокардией имеет одновременно и АГ. Необходимость и обоснованность назначения АСК при таком сочетании заболеваний доказана результатами исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), включавшего почти 20 тыс. больных АГ. В нем была впервые доказана целесообразность использования малой дозы АСК для снижения риска возникновения ИМ. Количество геморрагических инсультов при этом не увеличилось. Однако необходимым условием перед назначением АСК являлось стабильное снижение артериального давления до целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.).

Контроль безопасности терапии АСК

Несмотря на положительные эффекты, связанные с применением АСК, и в целом хороший профиль безопасности, не следует забывать и о возможных побочных эффектах [10]. Наиболее часто встречающейся проблемой при длительном приеме АСК остаются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (диспепсические симптомы и повышение частоты эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки).

На сегодняшний день созданы лекарственные формы АСК, предлагающие новые способы защиты ЖКТ. Одним из таких препаратов является препарат Тромбо АСС, таблетки которого покрыты кишечнорастворимой пленочной оболочкой, что обеспечивает хороший профиль безопасности и низкую частоту развития побочных реакций со стороны ЖКТ.

Среди нежелательных (побочных) явлений можно отметить и такие, как реакции повышенной чувствительности (спастическое дыхание, кожные проявления, синдромы Лайелла и Стивенса–Джонсона), удлинение менструального цикла, тромбоцитопения, встречающиеся очень редко.

Следует напомнить также и о клинических ситуациях, при которых прием АСК является абсолютно противопоказанным: геморрагический диатез, бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), I и III триместры беременности.

Лекарственные взаимодействия

Назначая пациенту препараты АСК, в том числе Тромбо АСС, следует помнить о возможности лекарственных взаимодействий, зачастую неблагоприятных для больного [11–13]. При одновременном применении АСК усиливает действие ряда лекарственных средств. Препараты, которые нежелательно назначать одновременно с АСК, перечислены в табл. 3. При необходимости одновременного применения препарата Тромбо АСС с перечисленными средствами следует рассмотреть вопрос о необходимости уменьшения их дозы.

Одновременное применение АСК в высоких дозах может уменьшать действие ряда лекарственных средств, о чем также следует помнить практикующему врачу. К таким средствам относятся:

- Любые диуретики – отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в результате снижения синтеза простагландинов в почках.
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – отмечается дозозависимое снижение СКФ в результате ингибирования простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, соответственно, ослабление гипотензивного действия. Клиническое снижение СКФ отмечается при суточной дозе АСК >160 мг. Кроме того, отмечается снижение положительного кардиопротективного действия ИАПФ, назначенных пациентам для терапии хронической сердечной недостаточности. Этот эффект также проявляется при применении совместно с АСК в высоких дозах.
- Препараты с урикозурическим действием (бензбромарон, пробенецид) – снижение урикозурического эффекта вследствие конкурентного подавления почечной канальцевой экскреции мочевой кислоты.
- Системные глюкокортикостероиды (за исключением гидрокортизона, используемого для заместительной терапии болезни Аддисона) – возможны усиление выведения салицилатов и, соответственно, ослабление их действия.
- Препараты золота – может индуцироваться повреждение печени.

Рекомендации по применению

Рекомендуемая ежедневная доза АСК у больных с ИБС в качестве средства для вторичной медикаментозной профилактики ССЗ и снижения риска ИМ в настоящее время

Таблица 3. Неблагоприятные лекарственные взаимодействия АСК [12]

| Препараты | Последствия взаимодействия |
|---|---|
| Метотрексат | Усиление действия за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками |
| Тиклопидин, клопидогрел | Увеличение риска кровотечений в результате синергизма основных терапевтических эффектов применяемых средств Усиление повреждающего действия на ЖКТ |
| Дигоксин | Снижение почечной секреции, что может привести к передозировке |
| Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулина | За счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы крови |
| Вальпроевая кислота | Увеличивается ее токсичность за счет вытеснения ее связи с белками плазмы крови |
| НПВП и производные салициловой кислоты в высоких дозах | Повышение риска ulcerогенного эффекта и кровотечения из ЖКТ в результате синергизма действия |
| Этанол | Повышен риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинения времени кровотечения в результате взаимного усиления эффектов АСК и этанола |

Таблица 4. Схемы применения АСК у больных с ИБС

| Клинические ситуации | Схема применения АСК |
|---|--|
| Острый коронарный синдром | Первую дозу лекарства (325–500 мг) следует разжевать во рту (обычная, а не кишечнорастворимая форма) Поддерживающая доза – 75–150 мг 1 раз в день после еды (можно использовать кишечнорастворимые формы) |
| Стабильные формы ИБС | Длительный (практически в течение всей жизни больного) прием 75–150 мг 1 раз в день после еды (обычные или кишечнорастворимые формы) |
| Профилактика тромбоэмболий при хронической форме мерцательной аритмии | Длительный (практически в течение всей жизни больного) прием 75–150 мг 1 раз в день после еды (обычные или кишечнорастворимые формы) |
| Профилактика тромбоза и реокклюзии после АКШ, ЧКВ | Предпочтительно начинать принимать вечером накануне хирургического вмешательства или сразу после него в суточной дозе 75–150 мг |

составляет от 75 до 325 мг/сут. В дозах свыше 325 мг/сут АСК тормозит продукцию эндотелием антиагреганта и вазодилататора простагличина, что служит дополнительным основанием к использованию более низких доз лекарства (75–150 мг/сут) в качестве антиагрегантного средства при длительном применении [14]. Всем больным с инсультом или транзиторными ишемическими атаками также с целью профилактики инсульта показана терапия антиагрегантами. Для этой категории больных доказана эффективность и более низких доз АСК (в среднем 1 мг на 1 кг массы тела больного), т.е. в профилактических целях больные в зависимости от массы тела должны принимать от 50 до 150 мг АСК в день [15].

Действие АСК начинается через 5 мин после приема внутрь, достигает максимума через 30–60 мин (4–6 ч для кишечнорастворимых форм с замедленным высвобождением), остается стабильным на протяжении следующих 24 ч. В ургентной ситуации для повышения биодоступности и ускорения наступления эффекта первую таблетку АСК разжевывают во рту, что обеспечивает всасывание лекарства в системный кровоток, минуя печень, где АСК метаболизируется с образованием более слабого антиагреганта – салициловой кислоты. Для восстановления функционального состояния тромбоцитов требуется не менее 72 ч после однократного приема малых доз АСК. Рекомендуемые схемы применения АСК у больных с ИБС в разных клинических ситуациях приведены в табл. 4.

Таким образом, с позиций доказательной медицины выявлена несомненная польза назначения АСК у разных категорий больных с ИБС, о чем наглядно свидетельствуют результаты крупнейшего метаанализа РКИ, обобщивших данные о преимуществах антиагрегантов у пациентов с высоким риском развития сосудистых заболеваний. Одним из препаратов АСК является Тромбо АСС, выпускаемый в кишечнорастворимой пленочной оболочке, сводящей к минимуму неблагоприятное влияние на слизистую желудка. Эффективность препарата доказана для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Литература

1. Жиров И.В. Практические аспекты применения ацетилсалициловой кислоты. 2010. <http://www.slideshare.net/MyVrachbi/ss-28796208>
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца, 2010 г. <http://circ.ahajournals.org/content/122/25/e584.full.pdf>
3. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клин. рекомендации. 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
4. Диагностика и лечение сердечной недостаточности. Клин. рекомендации. 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii>
5. Патроноу С., Бейдженн С. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart 2014; 129 (8): 907–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24566065>
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11786451>
7. John W. Acetylsalicylic Acid. John Wiley 2010; p. 390.
8. American Diabetes Association Complete Guide to Diabetes Complete Guide to Diabetes. American Diabetes Association. McGraw-Hill Companies, Incorporated, 2005.
9. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al, the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998. <http://hyper.ahajournals.org/content/31/4/1014.full>
10. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
11. Боровков Н.Н., Боровкина Н.Ю. Ацетилсалициловая кислота остается «золотым стандартом» антиагрегантной терапии стабильной стенокардии. Справ. поликлин. врача. 2014; 2: 26–8.
12. Eiderman RS, Herbert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An Update on aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. 2010.
13. Фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для врачей. Под ред. Т.Е. Морозовой. М., 2011.
14. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6), Прил. 2.
15. Суслина ЗА, Танаиан М.М. Антиагрегантная терапия в ангионеврологии. М.: Медицина, 2004; с. 108.