Препараты ацетилсалициловой кислоты у больных с бессимптомным атеросклерозом: риск или польза?

Л.О.Минушкина[✉]

ФГБУ ДПО Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул.Маршала Тимошенко, д.21

В настоящем обзоре представлены данные о проблемах назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в широкой клинической практике. Показано, что это наиболее часто рекомендуемый специалистами антиагрегантный препарат, при назначении которого важное значение имеет соотношение эффективности и риска осложнений. Описаны проблемы, связанные с оценкой риска и выбором терапии для больного с субклиническим атеросклерозом. Описаны известные ассоциации разных маркеров атеросклероза с риском коронарных и церебральных осложнений, данные метаанализов эффективности антиагрегантной терапии. Рассмотрены вопросы, касающиеся возможностей профилактики поражения желудочно-кишечного тракта. Наиболее значимым для безопасного использования является применение минимально эффективных доз АСК. Сочетание АСК с небольшими дозами антацидов может сделать ее применение более безопасным, не влияя существенно на эффективность лекарства.

Ключевые слова: первичная профилактика, субклинический атеросклероз, ацетилсалициловая кислота.

✉ minushkina@mail.ru

Для цитирования: Минушкина Л.О. Препараты ацетилсалициловой кислоты у больных с бессимптомным атеросклерозом: риск или польза? Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 57–60.

Acetylsalicylic acid medications in patients with asymptomatic atherosclerosis: risk or benefit?

L.O.Minushkina[✉]

Teaching and Research Medical Center Office of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 21

This review presents the problems of acetylsalicylic acid (ASA) application in general clinical practice. We showed that this was the most commonly used antiplatelet drug and it was very important to take the correlation of efficiency and risk of complications into account during the appointment of this drug. We described the problems associated with risk assessment and treatment selection in patient with subclinical atherosclerosis. We showed main associations between the different atherosclerosis markers and risk of coronary and cerebral complications; the results of meta-analysis concerning the efficiency of antiplatelet therapy. We discussed the possibilities for the prevention of the gastrointestinal tract damage. The application of the lowest effective quantity of ASA was the most important act for safe usage. The combination of ASA and small antacid doses could make its application more safety without significantly affecting the drugs efficiency.

Key words: primary prevention, subclinical atherosclerosis, acetylsalicylic acid.

✉ minushkina@mail.ru

For citation: Minushkina L.O. Acetylsalicylic acid medications in patients with asymptomatic atherosclerosis: risk or benefit? Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 57–60.

Проблема назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) с целью первичной профилактики в настоящее время активно дискутируется в медицинской литературе. Существующие рекомендации по-разному трактуют показания к ее назначению, что связано с наличием противоречивых результатов исследований. В настоящее время рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертензии предусматривают назначение АСК больным артериальной гипертензией (АГ) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за артериальным давлением (АД) [1]. Выделение именно этих групп больных базируется на результатах субанализа исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), данные которого показали наиболее значимую эффективность применения АСК у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, АД выше 180/107 мм рт. ст. и пациентов с высоким и очень высоким риском. В этих группах польза от назначения АСК существенно превышала риск, связанный с геморрагическими осложнениями [2]. Для оценки риска у больных АГ обычно используется шкала SCORE, которая учитывает лишь ограниченный набор факторов риска. В частности, много вопросов вызывает трактовка обнаруженных признаков нестенозирующего атеросклероза разной локализации. В качестве примера – данные конкретного клинического случая.

Клинический случай

Больной Г. 55 лет наблюдался амбулаторно с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, АГ 1-й степени, умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений. Извест-

но, что больной не предъявлял жалоб. При проведении профилактического осмотра было выявлено повышение АД до 140/95 мм рт. ст. Пациент был обследован.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца. ЭКГ в пределах нормы.

Эхокардиография: индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) – 110 г/м² при норме до 115. Глобальная сократительная функция ЛЖ сохранена. Нарушение диастолической функции ЛЖ I-го типа. Локальная сократимость не нарушена. Диаметр восходящего отдела аорты – 3,4 см, дуги аорты – 3,0 см (норма). Умеренное уплотнение стенок аорты, фиброзного кольца и створок аортального клапана. Раскрытие створок достаточное. Аортальная регургитация не определяется. Уплотнение фиброзного кольца и створок митрального клапана.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: в течение всего исследования регистрировался синусовый ритм среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин, максимальной ЧСС – 117 уд/мин (ходьба), минимальной ЧСС – 56 уд/мин. Вариабельность сердечного ритма резко снижена. Зарегистрированы 4 суправентрикулярные и 2 полиморфные правожелудочковые экстрасистолы. Нарушения атриовентрикулярной проводимости, паузы не регистрировались. Отмечены короткие эпизоды удлинения скорректированного интервала QT. Диагностически значимое смещение сегмента ST по ишемическому типу отсутствовало.

Биохимический анализ крови: глюкоза сыворотки крови – 5,4 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 29 Е/л, аланинаминотрансфера-

за – 41 Е/л, общий холестерин – 5,79 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,1 ммоль/л, триглицериды – 1,83 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,7 ммоль/л.

Исследование брахиоцефальных артерий: исследованы общие, внутренние и наружные сонные артерии. Комплекс интима–медиа (КИМ) общих сонных артерий утолщен: справа – 1,0 мм, слева – до 1,3 мм, в области каротидной бифуркации справа по задней стенке – 1,5 мм, интима уплотнена. С-образная извитость внутренней сонной артерии слева (градиент скорости кровотока – 48–98 см/с). В области каротидной бифуркации слева лоцируется циркулярная гипоехогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет сосуда на 45–50%. Прироста линейной скорости кровотока в зоне стенозирования не регистрируется. В области каротидной бифуркации справа по переднебоковой стенке лоцируется атеросклеротическая бляшка средней эхоплотности, стенозирующая просвет сосуда на 20%.

Оценка риска коронарных событий по шкале SCORE для данного больного составила 4% в течение 10 лет, что соответствует умеренному риску.

Для коррекции АД пациенту была назначена антигипертензивная терапия периндоприлом 5 мг и амлодипином 5 мг/сут.

Через 2 мес после обследования у пациента была констатирована внезапная смерть дома. При секции обнаружены множественные поперечные разрывы кардиомиоцитов (фибрилляция желудочков). Атеросклероз артерий сердца (III стадия, 2-я степень, стеноз 30%, тромбоз и кровоизлияние в бляшку передней межжелудочковой артерии).

Анализируя представленный случай, можно сказать, что единственным из выявленных при обследовании фактором, говорящим о высоком риске сердечно-сосудистых событий, было наличие атеросклероза сонных артерий. По-видимому, риск этого больного был недооценен, что привело к неназначению гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии. Для пациента, не имеющего клинических проявлений значимых сердечно-сосудистых заболеваний, была использована шкала риска SCORE. Наличие доклинического атеросклероза не входит в стандартные шкалы риска, однако на сегодняшний день существует ряд доказательств о более высоком риске как церебральных, так и коронарных осложнений у больных с субклиническим атеросклерозом разных локализаций.

Субклинический атеросклероз: распространенность и риск осложнений

Асимптомный атеросклероз является достаточно часто. Клинически значимым стенозированием сонных артерий, увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, является стеноз более 50%. Частота выявления такого стеноза – 0,2% у мужчин старше 50 лет и 7,5% у лиц старше 80 лет. Частота выявления нестенозирующего атеросклероза сонных артерий у лиц старше 55 лет составляет 25–55% [3]. В исследовании EAS (Edinburgh Artery Study) было показано, что у больных среди лиц в возрасте 55–74 года распространенность клинически значимого симптоматического периферического атеросклероза составляет 4,5%, а асимптомного – 24,6%. Наиболее простым методом, позволяющим диагностировать асимптомный атеросклероз сосудов нижних конечностей, является лодыжечно-плечевой индекс, который введен как рекомендуемое исследование для больных АГ. Снижение индекса менее 0,9 говорит о наличии асимптомного поражения периферических артерий [4].

Ассоциация увеличения толщины КИМ сонных артерий с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов была показана в нескольких исследованиях. Прогностическую значимость измерения толщины КИМ сонных артерий и обнаружения в них атеросклеротических бляшек изучили в когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Были проанализированы данные наблюдения за 12 576 лицами в течение 15 лет. За это время было зарегистрировано 1721 неблагоприятных исходов. Прогностические модели включали традиционные факторы риска, толщину КИМ сонных артерий, наличие бляшек и измерение толщины КИМ по сегментам. Добавление в диагностическую модель наличия бляшек и толщины КИМ существенно увеличивало предсказывающую ценность модели, особенно у женщин [5]. В исследовании, проведенном исследовательской группой Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, и в роттердамском исследовании показана ассоциация толщины КИМ с риском инсульта [6, 7]. При анализе данных роттердамской когорты также было показано, что наличие бляшек сонных артерий увеличивает риск инфаркта миокарда в 1,83 раза. Утолщение КИМ более 1,12 мм увеличивало коронарный риск в 1,94 раза. В исследовании Cardiovascular Health Study в группе из 5020 лиц в возрасте старше 65 и толщина КИМ, и наличие бляшек

в сонных артериях увеличивали риск неблагоприятных исходов, в том числе сердечно-сосудистой и общей смертности.

В мультиэтническом исследовании атеросклероза (Multiethnic Study of Atherosclerosis) были изучены факторы риска атеросклероза у 6814 лиц без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, в качестве маркеров атеросклероза были изучены, в частности, индекс коронарного кальция и толщина КИМ. У больных с отягощенным семейным анамнезом низкий уровень коронарного кальция был достоверным предиктором хорошего прогноза и низкой эффективности профилактического назначения АСК и статинов. При увеличении индекса коронарного кальция риск неблагоприятных событий и эффективность профилактики увеличивались. Выраженность каротидного атеросклероза с прогнозом больных достоверно не ассоциировалась [8].

Таким образом, наличие самых разных маркеров субклинического атеросклероза говорит об утяжелении сердечно-сосудистого риска больных. Следующим практическим вопросом для пациентов с выявленными признаками субклинического атеросклероза является вопрос о необходимости назначения этим лицам антиромботической терапии.

Антитромботическая терапия у больных с субклиническим атеросклерозом

Разные источники дают различные ответы на этот вопрос. Так, например, в Руководстве Европейского общества кардиологов по профилактической кардиологии обращается внимание на то, что ряд исследований, включавших больных с асимптомным атеросклерозом, не продемонстрировали доказательств пользы назначения АСК (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [9]. В клинической практике вопросы о необходимости назначения АСК возникают часто.

Наиболее четкие рекомендации по назначению антиромботической терапии у больных с разными проявлениями атеросклероза дают рекомендации Американского колледжа грудных врачей 2012 г. [10]. В них указано, что больные с периферическим атеросклерозом, в том числе и бессимптомным, а также больные с каротидным атеросклерозом должны получать АСК в дозе 75–150 мг/сут.

Эти рекомендации базируются на результатах нескольких наиболее полных метаанализов эффективности АСК в первичной профилактике. Так, по данным метаанализа 2009 г., назначение АСК у больных без под-

твержденных сердечно-сосудистых заболеваний снижало риск любых сердечно-сосудистых осложнений на 12%, а нефатального инфаркта миокарда – на 23% [11].

Рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность назначения АСК у больных с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, почти нет. Чаще всего в исследованиях АСК назначали больным, подвергавшимся разным вмешательствам на сонных артериях. В отношении каротидного атеросклероза в настоящее время рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия – для асимптомных больных со стенозированием менее 70% и симптомных больных со стенозированием – менее 50%. Оптимальной считается терапия, которая включает контроль за основными факторами риска (снижение АД, лечение сахарного диабета и дислипидемии), а также назначение низких доз АСК, которые должны составлять при этом 75–150 мг/сут. Такая терапия может влиять на прогрессирование каротидного атеросклероза. Это было показано в проспективном когортном исследовании у больных при умеренном каротидном атеросклерозе (стенозирование сонных артерий на 50–75%). Под оптимальной терапией понимали назначение АСК в низких дозах и статинов со снижением липопротеидов низкой плотности ниже 100 мг/дл. Всего в анализ были включены 794 больных, средний возраст которых составил 72,5 года, 77,2% из них страдали АГ, 59,6% – ишемической болезнью сердца. У 241 больного терапия была расценена как оптимальная. Пятилетняя выживаемость составила 81,9%. Характер терапии не оказывал существенного влияния на выживаемость. Отсутствие прогрессирования атеросклероза было отмечено у 61% больных. При многофакторном анализе на отсутствие прогрессирования достоверно влияли терапия антагонистами кальция и низкими дозами АСК [12].

Терапия АСК может быть полезна и в период подготовки больных к вмешательствам на сонных артериях. У пациентов с тяжелым асимптомным или умеренным симптомным каротидным стенозом лечение АСК до эндартерэктомии улучшало исходы вмешательства (уменьшало количество неврологических и кардиологических осложнений). При этом не отмечено роста геморрагических осложнений. Это было показано в нерандомизированном исследовании, проводимом двумя европейскими сосудистыми центрами на группе из 540 больных [13].

Безопасность назначения АСК

Широкое применение АСК делает особенно актуальными задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений.

В большинстве имеющихся руководств рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг. Прием любых дозировок АСК сопровождается ростом риска поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако с увеличением дозы препарата риск появления поражений ЖКТ возрастает. При анализе частоты кровотечений у больных, получавших 75, 150 и 300 мг АСК, было показано, что риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Кровотечения чаще развивались в начале приема АСК. Существенное увеличение риска от-

мечалось при комбинировании данного препарата с другими нестероидными противовоспалительными препаратами [14]. При анализе безопасности приема разных доз АСК у 12 562 больных было показано, что только применение дозировок 75–81 мг/сут является более безопасным, чем применение более высоких доз. При этом основной антиагрегантный эффект мало зависит от применяемой дозы АСК. При исследовании агрегации тромбоцитов у больных со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне терапии разными дозами АСК оказалось, что антиагрегантный эффект достоверно не отличается после приемов малых доз препарата (75–100 мг) и АСК в дозе более 100 мг. Не выявлено и существенных различий в продукции тромбоксана A_2 [15].

К основным факторам риска развития поражений ЖКТ при терапии АСК относятся: наличие пептических язв и кровотечений в анамнезе, возраст больных старше 65 лет, одновременное употребление алкоголя и табака, сопутствующее применение кортикостероидов, антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, а также инфекция *Helicobacter pylori* [16]. Более эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений, препараты из группы ингибиторов протонной помпы. В большом когортном исследовании, проведенном в Японии, было показано, что увеличение частоты использования ингибиторов протонной помпы у больных, получающих нестероидные противовоспалительные препараты и низкие дозы АСК, приводит к снижению частоты кровотечений из ЖКТ со 160 до 23,2 на 100 тыс. населения в год [17].

Для больных высокого риска могут быть рассмотрены дополнительные меры по обеспечению безопасности терапии АСК. Для пациентов с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений важен выбор наиболее безопасной формы АСК. Особенный интерес представляет собой фармакологическая форма, сочетающая малую дозу АСК (75 мг) и невосасывающийся антацид – гидроокись магния – Кардиомагнил (Такеда, Япония). Показано, что такая форма АСК не уступает по влиянию на агрегацию тромбоцитов обычной лекарственной форме АСК или кишечнорастворимой форме, препарату Тромбо АСС [18]. При этом на фоне использования препарата Кардиомагнил, по сравнению с препаратом Тромбо АСС, ниже частота осложнений со стороны ЖКТ [19].

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23 (1): 3–16.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20 (11): 2301–7.
- Gallino A, Aboyans V, Diehm C et al. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014; 35 (17): 1112–9.
- Fowkes FG, Housley E, Cawood EH et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial claudication: ultrasound study in men at high and low risk for disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384–92.
- Nambi V, Chambless L, He M et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012; 33 (2): 183–90.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. New Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
- Patel J, Al Rifai M, Blaha MJ et al. Coronary Artery Calcium Improves Risk Assessment in Adults With a Family History of Premature Coronary Heart Disease: Results From Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8 (6): e003186.
- Gielen S, De Backer G, Piepoli M, Wood D ESC Textbook of Preventive Cardiology. Oxford University Press, 2015; p. 351.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*, 2012; 141 (Suppl. 2): e637S–e668S.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- Conrad MF, Bouloum V, Mukhopadhyay S et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg* 2013; 58 (1): 128–35.
- Schoenefeld E, Donas K, Radicke A et al. Perioperative use of aspirin for patients undergoing carotid endarterectomy. *Vasa* 2012; 41 (4): 282–7.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310 (6983): 827–30.
- Henry P, Vermillet A, Boval B. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011; 105 (2): 336–44.
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescrire Int* 2011; 20 (119): 216–9.
- Miyamoto M, Haruma K, Okamoto T. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (2): 372–7.
- Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 40–3. / Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Sravnitel'nyy analiz osnovnykh i pobochnykh effektiv razlichnykh form atsetilsalitsilovoy kisloty. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2004; 13 (3): 40–3. [in Russian]
- Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов АСК на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 71 (3): 145–50. / Yakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Yakovenko A.V. i dr. Vliyanie preparatov ASK na morfofunktsional'noe sostoyanie slizistoy obolochki zheludka u kardiologicheskikh patsientov pozhilogo vozrasta. *Serdts*. 2013; 71 (3): 145–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Минушкина Лариса Олеговна – проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО УНМЦ. E-mail: minushkina@mail.ru