

Проблема безопасности применения ацетилсалициловой кислоты в практике кардиолога и терапевта

Л.О.Минушкина✉

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а
✉minushkina@mail.ru

Данный обзор посвящен проблемам безопасности терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК). АСК является наиболее часто назначаемым антиагрегантным препаратом с максимально широким кругом показаний. В то же время увеличение риска кровотечений существенно осложняет практику назначения антитромботической терапии. В обзоре рассмотрены основные подходы к профилактике осложнений, безопасность разных форм АСК.

Ключевые слова: антиагрегант, вторичная профилактика, безопасность, кровотечения.

Для цитирования: Минушкина Л.О. Проблема безопасности применения ацетилсалициловой кислоты в практике кардиолога и терапевта. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 43–46.

Review

The problem of the safety application of acetylsalicylic acid in practice of cardiologist and therapeutic

L.O.Minushkina✉

Central State Medical Academy of Administration of the President of Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 19, str. 1a
✉minushkina@mail.ru

Abstract

This review deals with the problem of safety of acetylsalicylic acid (ASA) therapy. ASA is the most often appointed antiaggregant with a wide range of indications. At the same time, the increased risk of hemorrhage significantly complicates the practice of appointment of the antithrombotic therapy. The review shows the basic approaches in the prevention of complications and safety of different forms of ASA.

Key words: antiaggregant, secondary prevention, safety, hemorrhage.

For citation: Minushkina L.O. The problem of the safety application of acetylsalicylic acid in practice of cardiologist and therapeutic. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 43–46.

Терапия антиагрегантами является основой вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты – АСК (в монотерапии или в комбинации с другими антиагрегантными препаратами) на сегодняшний день рекомендовано больным со стабильной ишемической болезнью сердца, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3]. Для части пациентов, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, рассматривается и применение АСК с целью первичной профилактики [4, 5]. Это делает АСК наиболее часто назначаемым в рутинной практике антиагрегантным препаратом. При опросе пациентов двух семейных клиник Канады оказалось, что лица старше 50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов получают АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и 46 – с целью вторичной профилактики. Частота назначения АСК возрастает с возрастом. В возрастной группе 50–59 лет АСК получают 24% пациентов, в возрасте 70–79 лет – 48%. С возрастом увеличивается пропорция больных, получающих АСК для вторичной профилактики [6].

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

Проблема безопасности терапии антиагрегантами

Сравнительно редким, однако очень тяжелым осложнением антиагрегантной терапии является развитие внутричерепных геморрагий (ВЧГ). Риск спонтанных внутричерепных кровоизлияний повышается при использовании любых антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. При этом использование как низких, так и высоких доз АСК повышает риск ВЧГ [7]. Также к факторам риска ВЧГ относятся возраст больных, наличие артериальной гипертензии, наличие ВЧГ в анамнезе, аневризмы, мальформации, васкулиты и другие изменения мозговых сосудов, амилоидная ангиопатия. Эффективное снижение артериального давления может способствовать существенному снижению риска осложнений [8].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) свойственны для терапии низкими дозами АСК, так же как и для других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При анализе побочных эффектов АСК, применяемой в дозе 75–325 мг/сут, оказалось, что наиболее часто фиксируются симптомы диспепсии (до 30%), эрозии гастродуоденальной зоны (до 60%), пептические язвы (около 7%). Наиболее опасны желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), среднегодовая частота которых составляет до 0,6% [9]. В Датском регистре больных, госпитализированных в связи с ЖКК, были проанализированы факторы риска ЖКК у больных, получающих низкие дозы АСК. Всего были проанализированы данные

27 694 больных, получающих низкие дозы АСК. Из них у 207 были зарегистрированы кровотечения. Стандартизованный риск кровотечений при приеме низких доз АСК увеличивался в 2,6 раза (2,3 у женщин и 2,8 у мужчин). При приеме НПВП риск ЖКК оказался выше – 5,6. Не было существенных различий в частоте кровотечений у больных, получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке и без нее [10].

Ульцерогенное действие АСК складывается из прямого повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку ЖКТ, проявляющегося в основном при использовании высоких доз АСК, и воздействия на синтез простагландинов. В синтезе простагландинов участвует фермент циклооксигеназа 1-го типа, который и блокируют НПВП, в том числе и АСК. Простагландин E₂ улучшает микроциркуляцию стенки ЖКТ, стимулирует синтез слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки, нейтрализующим действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты. В целом при популяционной оценке риска, связанного с приемом НПВП, оказалось, что прием низких доз АСК несет за собой даже несколько меньший риск кровотечений из ЖКТ, чем НПВП [11]. Среди факторов риска ЖКК – наличие таких осложнений, как возраст больных, инфекция *Helicobacter pylori* и сопутствующий прием НПВП, антикоагулянтов или других антиагрегантов. Стратегия профилактики основывается на выделении групп риска появления поражений ЖКК и профилактическом назначении антисекреторных препаратов. Кроме того, в качестве средства профилактики часто рассматривается использование разных форм АСК – с наличием кишечнорастворимой оболочки или буферных, смешанных с антацидами [9].

Профилактика поражений ЖКТ при лечении антиагрегантами

Анализ данных исследования COGENT показал, что применение ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола у больных с высоким риском ЖКК после чрескожных коронарных вмешательств, получающих двойную антиагрегантную терапию, позволяет уменьшить риск осложнений и не приводит к уменьшению эффективности антиагрегантной терапии в отношении основных сердечно-сосудистых событий. Риск всех желудочно-кишечных событий снижается при этом на 53%, а риск основных кардиоваскулярных событий остается при применении омепразола неизменным. Анализ был сделан на протяжении 180 дней наблюдения [12].

В большом метаанализе с включением 10 рандомизированных исследований и 8780 больных было показано, что применение ИПП достоверно уменьшает риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и кровотечений при лечении низкими дозами АСК и другими антиагрегантными средствами. При этом риск сердечно-сосудистых событий на фоне применения разных ИПП существенно не изменяется. Преимущества ИПП перед другими антисекреторными препаратами также являются очень значительными [13].

Еще один подход к профилактике ЖКК связан с проведением эрадикации инфекции *H. pylori*.

Риск кровотечений после проведения эрадикационной терапии, даже на фоне продолжения терапии АСК, снижается в 5,52 раза [14]. Таким образом, больным с ЖКК в анамнезе при необходимости проведения антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования для выявления инфекции *H. pylori* и проведения эрадикационной терапии.

Прием любых дозировок АСК сопровождается увеличением риска поражений ЖКТ, однако повышение риска коррелирует с принимаемой дозой АСК. В одном из исследований проанализировали риск кровотечений у больных,

получавших 75, 150 и 300 мг АСК. Риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Риск кровотечения был максимальным в начале приема АСК [15]. В другом исследовании при анализе группы 12 562 больных при проведении анализа безопасности приема разных доз АСК было показано, что только применение дозировок 75–81 мг/сут является более безопасным, чем применение более высоких доз препарата. 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 приема малых доз препарата (75–100 мг) и приема АСК в дозе более 100 мг. Не выявлено и существенных различий в продукции тромбоксана A₂ [16]. Это позволяет рекомендовать в рутинной практике назначение АСК в минимально эффективных дозировках, особенно у больных, имеющих высокий риск ЖКК (пациенты на двойной и тройной антиагрегантной терапии, больные СД, пожилого возраста, больные с хронической болезнью почек). В нашей стране минимальной из дозировок АСК, применяемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, является доза 75 мг/сут, содержащаяся, например, в препарате Кардиомагнил («Такеда»).

В качестве средства защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ рассматриваются разные лекарственные формы АСК. К таким формам относятся препараты АСК в кишечнорастворимой оболочке, смешанные с антацидами (буферные) формы. В последние годы разрабатываются и новые лекарственные формы с замедленным высвобождением АСК. Показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК не снижает существенно риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а растворимые шипучие формы АСК могут этот риск даже повышать. В Датском регистре была проанализирована взаимосвязь терапии буферных и обычных форм АСК с развитием симптомов гастропатии. Оказалось, что существенных различий в частоте симптомов у этих двух форм нет [17].

Использование буферных форм, содержащих невсасывающиеся антациды, существенно снижает повреждающий потенциал в отношении слизистой оболочки желудка, ведет к уменьшению симптомов диспепсии, связанной с приемом препарата, что улучшает комплаентность больных. Новая форма АСК с замедленным постепенным высвобождением препарата оказалась по числу осложнений со стороны ЖКТ достоверно не отличающейся от формы с кишечнорастворимой оболочкой [18].

Безопасность разных форм АСК была проанализирована в большом систематическом анализе базы данных электронных карт больных, выполненном в Японии М. Такеда. Всего при анализе данных за 2005–2011 гг. было выявлено более 120 тыс. больных, получавших кишечнорастворимые формы, и почти 20 тыс. больных, получавших буферные формы АСК. У больных, принимавших кишечнорастворимые препараты, оказалась достоверно выше потребность сопутствующего назначения ИПП. Существенно повышался у них риск развития эрозивных, язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и ЖКК [19].

В последние годы появилась возможность визуализации слизистой не только верхних отделов ЖКТ, но и тонкого кишечника (цифровая энтероскопия, баллонная энтероскопия). Исследования показали, что в слизистой тонкого кишечника применение низких доз АСК может вызвать появление точечных или полных эрозий, потерю ворсинок слизистой, развитие язвенных поражений, включая большие циркулярные и субциркулярные изъязвления с формированием стриктур. С точки зрения риска формирования поражений тонкого кишечника разные формы АСК могут существенно отличаться. Кишечнорастворимые

формы в нескольких небольших исследованиях оказались более опасными [20].

В японском многоцентровом исследовании проанализировали факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений тонкого кишечника при длительном применении низких доз АСК. Проанализировали данные 205 подряд выполненных энтероскопий из 5 центров. У 198 больных были выявлены поражения тонкого кишечника. При многофакторном регрессионном анализе было показано, что к независимым факторам риска развития эрозий тонкого кишечника относятся применение ИПП и прием АСК с кишечнорастворимой оболочкой. Применение других форм АСК было ассоциировано с в 2 раза меньшим риском [21].

В ретроспективном когортном исследовании у группы из 1402 больных оценили безопасность длительного приема низких доз АСК: 701 больной получал АСК, 710 составили группу контроля. Частота кровотечений и эпизодов снижения гемоглобина крови была достоверно выше у больных, получающих АСК. При этом при проведении анализа по группам больных, получающих кишечнорастворимые и буферные формы АСК, оказалось, что частота кровотечений в этих подгруппах одинакова, а снижение гемоглобина более часто фиксируется при использовании АСК с кишечнорастворимой оболочкой [22].

Антиагреганты у больных сахарным диабетом

Отдельной проблемой является применение препаратов АСК у больных сахарным диабетом (СД). Не вызывает сомнений польза от назначения АСК этим больным при наличии ишемической болезни сердца или других форм симптомного атеросклероза разных локализаций. В то же время необходимость антитромбоцитарной терапии у больных СД с целью первичной профилактики неочевидна. С одной стороны, больной с диабетом и хотя бы одним из дополнительных факторов риска (возраст, гипертония, курение, отягощенный семейный анамнез) – это больной с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. С другой – риск ЖКК у больных диабетом очень высок. Кроме того, у больных диабетом из-за изменений слизистой ЖКТ снижается биодоступность препаратов. Таким образом, наличие у больного СД не означает, что АСК должна обязательно быть назначена. У больных с доказанным высоким риском сердечно-сосудистых осложнений перед назначением АСК нужно убедиться в отсутствии факторов риска ЖКК. Если решение о назначении препарата принято, то для улучшения биодоступности препарата не рекомендуется использование кишечнорастворимых форм [23].

АСК адсорбируется из желудка путем пассивной диффузии в негидролизованном виде. Условием этого является сохраненная кислая среда желудка, обеспечивающая низкую скорость гидролиза АСК. Это обеспечивает биодоступность АСК около 50%. При использовании кишечнорастворимых форм АСК, из которых АСК высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника. Следствием этого является сниженная блокада образования тромбосана А₂ при использовании кишечнорастворимых форм по сравнению с обычными. Снижение биодоступности препарата может привести к формированию феномена псевдорезистентности, риск которого особенно высок именно у больных СД.

Примером такой псевдорезистентности могут быть данные, полученные в небольшом исследовании Н.В.Ломакина и соавт., когда у больных СД на фоне приема кишечнорастворимого препарата Тромбо АСС ни у одного больного не было достигнуто снижения синтеза тромбосана, а при использовании Кардиомагнила больные оказались чувствительны к лечению АСК [24]. Еще в одном неболь-

шом исследовании у 40 больных СД было показано, что частота отсутствия ответа на прием АСК составила 15,8%, 8,1% и 52,8% при использовании обычной формы, формы с постепенным высвобождением АСК и кишечнорастворимой формы соответственно [25].

Нужно отметить, что современные буферные формы АСК, такие как Кардиомагнил, содержат достаточно небольшие количества антацида, не влияющие существенно на биодоступность АСК. Для того чтобы сделать терапию АСК более безопасной, должны использоваться наименьшие возможные дозы АСК (75–100 мг). При этом для профилактики ЖКК можно использовать ИПП. Терапию АСК лучше не сочетать при этом с другими препаратами, способными вызвать поражение ЖКТ или кровотечения – НПВП, глюкокортикоидами и пр.

При развитии поражений ЖКТ стратегия ведения больных может оказаться разной в зависимости от показаний к проведению антитромботической терапии и факторов, провоцирующих развитие осложнений. При поражении верхних отделов ЖКТ, связанных с приемом антиагрегантов в случае вторичной профилактики, когда польза от назначения антитромботического лечения несомненна, после остановки кровотечения и назначения ИПП терапия антиагрегантами должна быть продолжена. В случае назначения АСК с целью первичной профилактики и развития ЖКК антиагрегантная терапия должна быть отменена – геморрагические риски в этом случае превышают потенциальную эффективность лечения. В случае диагностирования инфекции *H. pylori* проведение успешной эрадикации может позволить сократить длительность антисекреторной терапии, даже при продолжении терапии антиагрегантами. Необходимым условием профилактики рецидивов осложнений является отмена терапии НПВП. При неспровоцированных кровотечениях может быть показана очень длительная терапия блокаторами секреции [26]. С точки зрения большей безопасности терапии имеют значение хороший контроль за артериальным давлением, использование наименьших эффективных доз АСК и применение ИПП для профилактики поражений ЖКТ у больных высокого риска.

Литература/References

- Roffi M, Patrono C, Collet JP et al; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320. PubMed PMID: 26320110
- Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with --segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2569–619.
- Koh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J* 2014; 35 (46): 3235–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu422
- 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.
- Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Clin Cardiol* 2014; 37 (4): 239–51. 10.1136/bmj.b2584. PubMed PMID: 19584409
- Kolber M, Sharif N, Marceau R, Szafran O. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for cardiovascular disease prevention *Can Fam Physician* 2013; 59: 55–61.
- Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 1999; 353: 2179–84.
- Woo D, Haverbusch M, Sekar P et al. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1703–8.
- Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. *Curr Pharm Des* 2015; 21 (35): 5049–55.

10. Sørensen HT, Møllekjær L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2218–24.
11. Yaguchi T, Yokoyama H, Nakamura H et al. Evaluation of the development of gastroduodenal lesions in patients treated with low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131 (7): 1085–94.
12. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL et al; COGENT Investigators. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med* 2016; 129 (9): 1002–5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042
13. Mo C, Sun G, Lu ML et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (17): 5382–92.
14. Chan FK, Ching JY, Suen BY et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144 (3): 528–35.
15. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310 (6983): 827–30.
16. Henry P, Vermillet A, Boval B et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011; 105 (2): 336–44.
17. Jaspers Focks J, Tielemans MM, van Rossum LG et al. Gastrointestinal symptoms in low-dose aspirin users: a comparison between plain and buffered aspirin. *Neth Heart J* 2014; 22 (3): 107–12.
18. Patrick J, Johnson A, Dillaha L, Pennell AT. Safety and tolerability of extended-release acetylsalicylic acid capsules: a summary of double-blind comparative studies. *Future Cardiol* 2016; 12 (6): 627–38.
19. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52 (3): 181–91.
20. Endo H, Sakai E, Kato T et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol* 2015; 50 (4): 378–86.
21. Endo H, Sakai E, Taniguchi L et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014; 80 (5): 826–34.
22. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7-8):803-9
23. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation* 2016; 134 (20): 1579–94.
24. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. *Сердце*. 2016; 5: 379–88. / Buriachkovskaia L.I., Lomakin N.V., Rusanova A.V., Vershinina M.G. Rezistentnost' k atsetilsalitsilovoi kislote: prichiny i sledstvie. *Serdtsse*. 2016; 5: 379–88. [in Russian]
25. Bhatt DL, Groussier T, Dong JF et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (6): 603–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050
26. Cryer B, Mahaffey KW. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment. *J Multidiscip Healthc* 2014; 7: 137–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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