

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

В.Н.Дроздов*, В.А.Ким

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии.
111123 Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты

В.Н.Дроздов*, В.А.Ким

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии. 111123 Москва, Шоссе Энтузиастов, 86

Представлены сведения об эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантной терапии и с целью профилактики онкологических заболеваний.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, антиагрегантная терапия, гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, метикаментозная онкопрофилактика.

РФК 2010;6(2):212–215

Efficacy and safety of *Acidum acetylsalicylicum* usage

V.N. Drozdov*, V.A. Kim

Central Research Institute of Gastroenterology. Entuziastov shosse 86, Moscow, 111123 Russia

Data about efficacy and safety of acetylsalicylic acid usage as antiplatelet drug and for cancer prevention are presented.

Key words: acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, NSAID gastropathy induced non-steroid anti-inflammatory drugs, cancer pharmacoprevention.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(2):212–215

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vndrozdov@yandex.ru

С 1899 г ацетилсалициловая кислота (АСК) под торговым названием «Аспирин» начала применяться в медицинской практике и за 110 лет применения не только не утратила своего клинического значения, но и расширила и продолжает расширять свои возможности в клиническом применении [1, 2]. До настоящего времени АСК сохраняет свои позиции противовоспалительного и жаропонижающего препарата. Несмотря на разработку новых антиагрегантных препаратов, до настоящего времени она остается самым широко распространенным препаратом для профилактики тромбозов. Кроме того, в последнее время активно обсуждается возможность применения АСК для профилактики новообразований. Высокая эффективность АСК и невысокая стоимость сделали ее одним из самых популярных препаратов. Именно широкое применение препаратов на основе АСК заострило основную проблему, связанную с развитием нежелательных явлений. Длительное применение АСК привело к накоплению большого количества сведений о возможных нежелательных явлениях при ее применении. Наибольшее беспокойство вызывают поражения

органов желудочно-кишечного тракта в связи с их высокой распространенностью и риском тяжелых осложнений — желудочно-кишечных кровотечений. Все это заставляет все чаще и чаще задавать вопрос: чего же больше от применения АСК — риска или пользы? На этот вопрос авторы отвечают по-разному, но большинство из них отдают предпочтение пользе препарата. Но можно переформулировать вопрос и изменить цель исследований, связанных с этой проблемой. Более продуктивной будет постановка вопроса следующим образом — как применять АСК с пользой, но без риска?

Эффективность АСК и развитие нежелательных явлений при ее применении связаны с основными механизмами действия препарата. Это:

- дозозависимое ингибирование циклооксигеназы 1-го и/или 2-го типа (ЦОГ), вследствие чего происходит угнетение синтеза простагландинов Е, F, тромбоксана, простациклина;
- повышение активации липооксигеназного пути синтеза арахидоновой кислоты, ведущей к усилению синтеза лейкотриенов.

В небольших дозах (до 300 мг в сут) происходит преимущественное ингибирование ЦОГ-1, а при более высоких дозах — дополнительное ингибирование ЦОГ-2, что и определяет клинические и побочные эффекты при приеме АСК (рис. 1).

Сведения об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д. м. н., профессор,
заведующий отделом ЦНИИ гастроэнтерологии

Ким Виктория Анатольевна, мл. н. с. ЦНИИ гастроэнтерологии

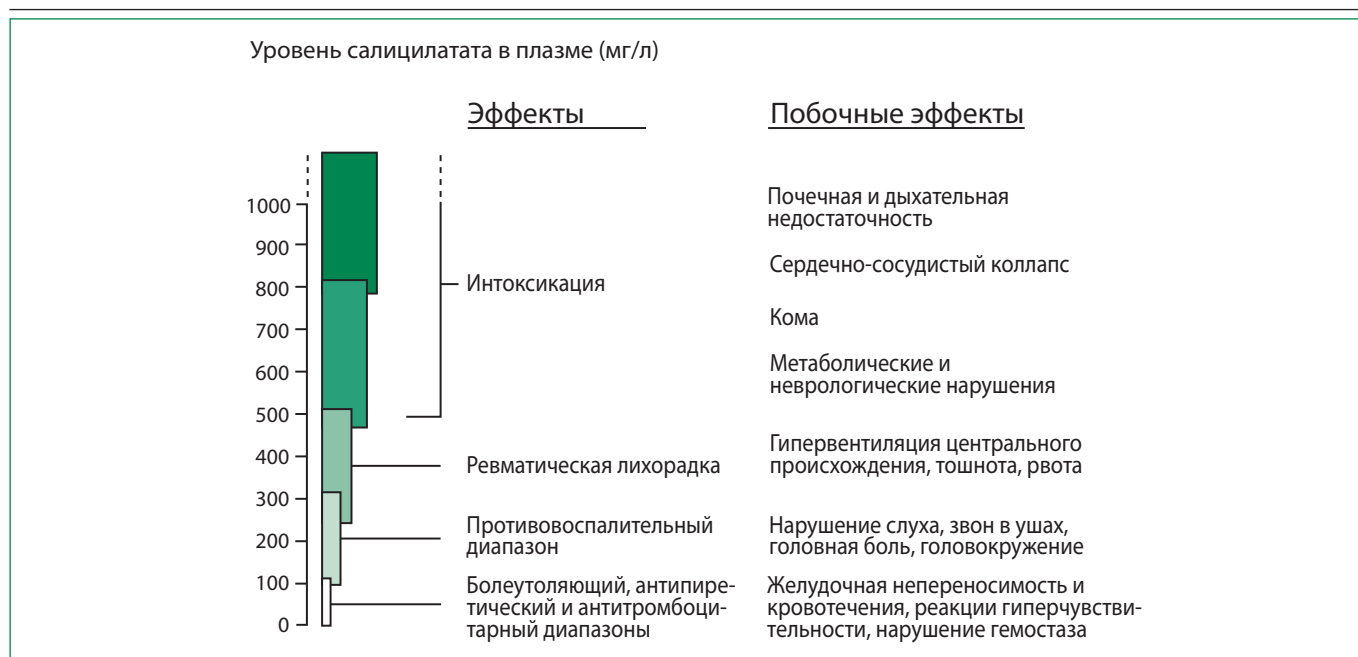


Рисунок 1. Зависимость основных и побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты от концентрации салицилата в плазме (с изменениями по Cohen, 1976 [3])

Антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты

Антиагрегантный эффект АСК связан не только с ее влиянием на синтез тромбоксана, но и с особенностями физиологии тромбоцитов. Ингибирование синтеза ЦОГ в тромбоцитах не только полное, но и необратимое, поскольку тромбоцит как безъядерная клетка не может синтезировать новую ЦОГ, и только синтез новых тромбоцитов восстанавливает агрегационную активность крови. Именно сочетание особенностей фармакодинамики АСК и физиологии тромбоцитов обеспечивает ее высокую эффективность в предотвращении тромбозов. Применение АСК как антиагрегантного средства включено в рекомендации большинства профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей (Европейское общество по артериальной гипертензии, Американская диабетологическая ассоциация, Американская коллегия кардиологов/Американская кардиологическая ассоциация, Европейское общество кардиологов, Американская коллегия торакальных врачей, Всероссийское научное общество кардиологов и др.). Эти рекомендации основаны на результатах большого количества исследований, выполненных по строгим требованиям доказательной медицины. Большинство исследований показали эффективность применения АСК, в частности:

- назначение АСК в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) уменьшает сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту повторных ИМ — на 49%, частоту ишемических инсультов — на 46% [4,5];
- прием АСК при нестабильной стенокардии, по результатам исследований, уменьшает риск смерти и ИМ

более чем на 50% [6,7];

- назначение АСК после коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов на 50% [7];
- назначение АСК в раннем послеоперационном периоде (до 48 часов) уменьшает частоту послеоперационной смерти, риск ИМ, инсульта, почечной недостаточности и инфаркта кишечника [8];
- назначение АСК при стабильной стенокардии снижает риск ИМ и внезапной смерти на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности — на 22-32% [9].

Плейотропные эффекты ацетилсалициловой кислоты

В последнее время опубликованы результаты проспективных исследований и мета-анализа, свидетельствующие о возможности профилактики злокачественных новообразований при помощи АСК. По данным двойного слепого рандомизированного исследования, включающего 635 пациентов с подтвержденным диагнозом аденоматозного рака толстой кишки, получавших АСК в дозе 325 мг/сут или плацебо, рецидивы опухоли зарегистрированы у 17% пациентов, принимавших АСК, и у 27% в группе плацебо [10]. J. Baron и соавт., по результатам двойного слепого рандомизированного исследования по профилактике колоректального рака у 1 121 больных с аденомами толстой кишки, отметили снижение риска развития колоректального рака среди принимавших АСК на 41% [11]. По результатам исследования Cancer Prevention Study, у 662 424 пациентов, регулярно принимающих АСК, отмечено снижение риска смерти от колоректального рака (у 40% мужчин и 42% женщин) [12].

По результатам Health Professionals Follow-up Study, у 47 900 американских мужчин, принимающих АСК, наблюдалось снижение риска колоректального рака (у 32%) [13]. Основными механизмами онкопротективного действия АСК, возможно, является ингибирование синтеза простагландина Е и тромбосана, которые играют важную роль в стимуляции пролиферации и ангиогенеза.

Безопасность применения ацетилсалициловой кислоты

Таким образом, польза от применения АСК безусловна, а каков же риск? Наибольшее медико-социальное значение имеют нежелательные явления, развивающиеся со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, т.е. развитие гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Механизмы ее развития складываются из непосредственного токсического воздействия АСК на слизистую желудка, снижение ее защитных свойств в связи со снижением синтеза простагландинов Е и F, возникновение нарушений микроциркуляций, связанных с нарушением синтеза тромбосана и простаглицлина.

Развитие эрозивно-язвенных повреждений слизистой может наблюдаться и при использовании низких доз АСК (75 мг в сут). В исследовании SALT (SALT Collaborative Group, 1991) в группе приема АСК (n=676) желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 1,6% больных против 0,6% в группе плацебо (n=684) [14]. Аналогичные результаты были получены в исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), в котором больные также принимали АСК в дозе 75 мг в сут [9]. Более значимый риск связан с одновременным назначением АСК и других НПВП — такое сочетание может привести к возрастанию риска кровотечений более чем в 2 раза. Риск развития эрозивно-язвенных повреждений и желудочно-кишечных кровотечений также возрастает при наличии язвенной болезни в анамнезе, особенно осложнившейся кровотечением, в возрасте старше 65 лет, при приеме других антиагрегантов (дипиридамол, клопидогрел), антикоагулянтов (гепарин, варфарин), а также глюкокортикостероидов [15].

Уменьшение числа осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта возможно как за счет рационального приема препаратов, содержащих АСК, так и за счет применения гастропротективной терапии в группах риска [15].

Рациональное применение АСК заключается в выделении групп риска, в постоянном контроле над больными, принимающими данные препараты (целевой опрос больных для выявления симптомов диспепсии),

проведение контрольной эзофагостроуденоскопии, ограничение одновременного приема препаратов АСК и других НПВП.

Гастропротективная терапия заключается в одновременном приеме с АСК препаратов, подавляющих кислотную секрецию в желудке. Наиболее эффективными из них в настоящее время являются различные ингибиторы протонной помпы.

Одним из направлений в снижении риска эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка является создание препаратов, препятствующих контакту слизистой оболочки желудка с АСК, т.е. создание кишечнорастворимых форм препаратов. Такие препараты уменьшают непосредственный токсический эффект, связанный с приемом АСК, но практически не влияют на системный эффект, обусловленный ингибированием ЦОГ.

Другим перспективным направлением является создание комбинированных препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту и препарат, обладающий гастропротективной функцией. Таким препаратом ацетилсалициловой кислоты является кардиомагнил (Никомед, Дания), выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 15,2 мг неабсорбируемого антацида — гидроксида магния. Особенностью препарата кардиомагнил является инаktivация гидроксидом магния главного повреждающего при НПВП-гастропатии фактора — кислотного компонента желудочного сока. Кроме того, гидроксид магния обладает обволакивающим действием, нейтрализует лизолейцин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую ЖКТ. Таким образом, кардиомагнил уменьшает не только непосредственное токсическое воздействие АСК на слизистую желудка, но и компенсирует потери защитного потенциала слизистой желудка, возникающие вследствие снижения синтеза простагландинов при приеме ацетилсалициловой кислоты. Гидроксид магния обладает выраженными антацидными свойствами, не вызывает вторичной гиперсекреции желудочного сока, его отличают быстрота наступления эффекта, а также безопасность при длительном применении в отличие от алюминий-содержащих антацидных препаратов. Гидроксид магния не влияет на всасываемость АСК, при этом защитное действие антацида на слизистую оболочку желудка способно улучшить переносимость препарата при длительном применении. Эффект от быстродействующего антацида, содержащегося в кардиомагниле, позволяет преодолеть диспепсические явления и тем самым увеличить приверженность больных терапии. Это является актуальным, так как важно не только назначить пациенту адекватную терапию, но и добиться того, чтобы он ее принимал постоянно. Преимущества применения кардиомагнила убе-

дительно показаны и в фармакоэкономических исследованиях. По данным А.Ю. Куликова и соавт. [16], применение кардиомагнила форте у пациентов с ИБС и высоким риском НПВП-гастропатии позволяет снизить затраты на антиагрегантную терапию по сравнению с другими препаратами АСК (на 990 рублей на одного пациента в течение 3 месяцев). Обусловлено это меньшей стоимостью самой антиагрегантной терапии и экономией затрат на коррекцию побочных эффектов. В исследовании А.Л. Веткина и соавт. [17] проводилось сравнение безопасности кардиомагнила форте с другим препаратом АСК у пациентов с ИБС при высоком риске НПВП-гастропатии. Авторы отметили снижение частоты эрозивного поражения желудка и уменьшение длительности диспепсии в течение трех месяцев приема кардиомагнила по сравнению с препаратом сравнения [17]. В другом исследовании сравнивались влияние обычной кишечнорастворимой формы АСК и кардиомагнила на

агрегационную функцию тромбоцитов, а также безопасность их применения. Полученные данные свидетельствовали, что кардиомагнил оказывает сравнимое с другими препаратами АСК антиагрегантное действие. При этом нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта в первом случае отмечались значительно реже [18].

Заключение

Суммируя все «за» и «против», известные в настоящее время в отношении АСК, мы каждый раз убеждаемся, что аргументов в ее пользу все больше и больше. Результаты последних исследований, особенно в области профилактики онкологических заболеваний, свидетельствуют, что их количество будет возрастать. С другой стороны, современные препараты АСК, такие как кардиомагнил, позволяют применять АСК с минимальным риском нежелательных явлений.

Литература

1. Кропачева Е.С. Аспирин как безопасная основа антитромботической терапии. Атмосфера. Новости кардиологии 2008;(1):8-12.
2. Карпов Ю.А. Ацетилсалициловая кислота — ключевая позиция в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. PMJ 2008;16(11):1554-8.
3. Cohen L.S. Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid. Semin Thromb Hemost 1976;2(3):146-75.
4. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (1ST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997;349(9065):1569-81.
5. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997;349(9066):1641-9.
6. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324(7329):71-86.
7. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;2(8607):349-60.
8. Mangano D.T., Miao Y., Vuytsteke A. et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007;297(5):471-9.
9. Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Lancet 1992;340(8833):1421-5.
10. Sandler R.S., Halabi S., Baron J.A. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med 2003;348(10):883-90.
11. Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S. et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 2003;348(10):891-9.
12. Flossmann E., Rothwell P.M. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007;369(9573):1603-13.
13. Chan A.T., Giovannucci E.L., Meyerhardt J.A. et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. Gastroenterology 2008;134(1):21-8.
14. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. Lancet 1991;338(8779):1345-9.
15. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.; 2006.
16. Куликов А.Ю., Крысанова И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. Клиническая фармакология и терапия 2007;16(1):62-5.
17. Вёрткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. PMJ 2009;17(8):570-6.
18. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. Материалы научно-практической конференции «Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, профилактики, диагностики, классификации, терапии» 22-23 марта 2001. Томск; 2001. С.192-194.

Поступила 01.04.2010

Принята в печать 13.04.2010