

# Ацетилсалициловая кислота в практике врача-терапевта

Д.м.н. В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, член-корр. РАН О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ КПССЗ, Кемерово

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлено современное состояние вопроса использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) в практике врача-терапевта на основании современных клинических рекомендаций, результатов рандомизированных клинических исследований. Показано преимущество применения кишечнорастворимых форм препарата. Описан механизм антиагрегационного действия АСК. Подробно рассмотрены возможности применения АСК для первичной и вторичной профилактики атеротромботических осложнений ишемической болезни сердца. Доказательная база длительного применения аспирина для профилактики таких повторных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт и ассоциированная с ними смертность, в настоящее время не вызывает сомнений. Длительный прием АСК с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий лицами без клинических проявлений атеросклероза не обеспечивает снижение сердечно-сосудистой смертности и при этом увеличивает частоту больших желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений. Рассмотрены вопросы безопасности применения АСК и возможности снижения риска гастропатии. Показаны дополнительные эффекты АСК в отношении профилактики некоторых форм онкопатологии. Так, ежедневное использование аспирина в дозировке 75–100 мг ассоциируется со снижением риска колоректального рака и других видов онкопатологии.

**Ключевые слова:** атеротромбоз, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность, острый коронарный синдром, ацетилсалициловая кислота, аспирин, Сановаск.

**Для цитирования:** Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Ацетилсалициловая кислота в практике врача-терапевта // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 25–28.

## ABSTRACT

Acetylsalicylic acid in the practice of a therapist

Kashtalap V.V.<sup>1,2</sup>, Barbarash O.L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kuzbass Cardiology Center, Kemerovo

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University

The article presents the current state of the use of acetylsalicylic acid (ASA) in the practice of a physician based on current clinical recommendations and the results of randomized clinical trials. The advantage of using enteric forms of the drug is shown. The mechanism of antiplatelet action of ASA is described. The possibilities of using ASA for primary and secondary prevention of atherothrombotic complications of ischemic heart disease are discussed in detail. The evidence base for the long-term use of aspirin for the prevention of such repeated cardiovascular events as myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, and associated mortality is now undoubted. Long-term use of ASA for primary prevention of cardiovascular events by persons without clinical manifestations of atherosclerosis does not provide a reduction in cardiovascular mortality and at the same time increases the incidence of large gastrointestinal and extracranial bleeding. The issues of safety of ASA and the possibility of reducing the risk of gastropathy are considered. Additional effects of acetylsalicylic acid on the prevention of certain forms of oncopathology are shown. So the daily use of aspirin in a dosage of 75–100 mg is associated with a decrease in the risk of colorectal cancer and other types of oncology.

**Key words:** atherothrombosis, ischemic heart disease, cardiovascular diseases, cardiovascular mortality, acute coronary syndrome, acetylsalicylic acid, aspirin, Sanovasc.

**For citation:** Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Acetylsalicylic acid in the practice of a therapist // RMJ. 2018. № 6(1). P. 25–28.

## ВВЕДЕНИЕ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) (лат. *Acidum acetylsalicylicum*, салициловый эфир уксусной кислоты) — лекарственный препарат, оказывающий антиагрегантное, анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное действие, он широко используется практическими врачами и входит в список важнейших

лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения [1], а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств Российской Федерации [2]. Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком Ф. Hofmann в 1897 г. Лишь в 1967 г. исследователи Н. J. Weiss и А. L. Aledort установили, что АСК в дозе 100 мг/сут ингибирует агре-

гацию тромбоцитов [3]. Понимание механизма анти-тромбоцитарного действия АСК стало возможным после высказанного английским фармакологом J. R. Vane в 1971 г. предположения о том, что препарат угнетает синтез простагландинов (ПГ) [4]. В этом же году J. H. Smith и A. L. Willis описали механизм действия АСК, связанный с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) -1 тромбоцитов [5].

Следствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК — уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндоперекисей ПГ G<sub>2</sub> и ПГ H<sub>2</sub>, служащих предшественниками тромбоксана A<sub>2</sub>, который, в свою очередь, является основным индуктором агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, он высвобождается из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7–10 дней). Было выяснено, что антиагрегационный эффект АСК — дозозависимый. Использование малых доз АСК (75–150 мг/сут) оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> в наименьшей степени угнетается синтез ПГ I<sub>2</sub> — важнейшего антиагреганта и вазодилатора.

Снижение синтеза простагландина I<sub>2</sub> в эндотелии сосудов может наблюдаться при дозах АСК более 300 мг/сут. Именно поэтому в профилактике атеротромбоза применение АСК в дозировке более 300 мг/сут нецелесообразно из-за снижения его антиагрегационного эффекта.

Кроме того, при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибирует образование ПГ E<sub>2</sub> — цитопротектора слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что может ослаблять его локальный ulcerогенный эффект [2].

АСК (аспирин) — первый антиагрегантный препарат, который и сегодня остается наиболее известным и широко применяемым в клинической практике медикаментозным препаратом для пожизненной профилактики и лечения атеротромбоза. При этом именно аспирин рассматривается как «золотой стандарт» для тестирования новых антиагрегантных препаратов в рандомизированных клинических исследованиях.

АСК после поступления в ЖКТ достаточно быстро всасывается в желудке и в тонком кишечнике, его период полувыведения T<sub>1/2</sub> составляет не более 15–20 мин. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов наблюдается уже через 1 ч после приема. При этом антиагрегационное действие АСК наблюдается в интервале от 24 до 48 ч после приема, что позволяет назначать ее 1 р./сут [2].

У широко используемых кишечнорастворимых форм АСК всасывание замедлено, и пиковая концентрация в плазме наступает через 3–4 ч. В связи с такими особенностями фармакокинетики кишечнорастворимую форму аспирина рационально использовать только для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, желаемый уровень агрегации тромбоцитов может быть обеспечен при применении 100 мг аспирина. При острых ситуациях следует принять нагрузочную дозу быстрорастворимого аспирина или разжевать таблетку обычного аспирина (250–500 мг). Если же разжевать таблетку кишечнорастворимой формы АСК, то максимальное антиагрегационное действие наступает через 30 мин [6].

## АСК и вторичная профилактика

Доказательная база длительного применения аспирина для профилактики повторных сердечно-сосудистых событий (инфарктов миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии, ишемических инсультов и ассоциированной с ними смертности) в настоящее время не вызывает сомнений. Так, по данным большого метаанализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включавшего более 50 исследований на 100 тыс. больных, показано, что длительное применение АСК с целью вторичной профилактики снижает частоту сердечно-сосудистой смерти на 15%, несмертельных сосудистых событий — на 30% [7]. Клиническое исследование ISIS-2 было посвящено оценке эффектов АСК у пациентов с ИМ [8]. Было установлено, что применение АСК в дозировке 160 мг с первых дней ИМ сопровождалось увеличением выживаемости этих пациентов уже через 1 мес. от начала терапии, что предупреждало развитие 38 случаев фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий на каждые 1000 пролеченных пациентов.

По данным еще одного метаанализа, применение аспирина в течение 2 лет у пациентов после ИМ ассоциировалось с абсолютным снижением риска кардиоваскулярных событий на 33±7% / 1000 пролеченных больных и на 39±5% / 1000 пролеченных больных в течение 1 мес.; на 27±8% / 1000 пролеченных в течение 34 мес. больных после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки [9].

В клиническом исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) более 2 тыс. пациентов со стабильной стенокардией получали в течение 15 мес. аспирин 75 мг или плацебо. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% (p=0,003), а других сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности — на 22–32% [10].

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и запланированным коронарным шунтированием (КШ) польза от применения АСК также не вызывает сомнений. По данным крупного метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, применение АСК у пациентов после КШ сопровождалось снижением риска отдаленных кардиоваскулярных событий на 53% (p=0,004) [11]. При этом дополнительное назначение к АСК пероральных антикоагулянтов у пациентов с коронарным атеросклерозом без других отягчающих факторов (фибрилляция предсердий) не сопровождалось значимым улучшением профилактики повторных кардиоваскулярных событий на фоне достоверного повышения риска геморрагических осложнений [12].

Имеются данные клинических исследований, позволяющие «продолжить» терапию АСК в дозировке 75–150 мг у пациентов с ИБС до самого дня проведения КШ. При таком подходе отмечается снижение риска периоперационных ишемических событий и, при соблюдении определенного алгоритма профилактики геморрагических осложнений, не наблюдается значительного повышения частоты больших кровотечений в течение и после оперативного лечения [13]. В настоящее время такой подход закреплен в ряде зарубежных клинических рекомендаций [14].

В настоящее время позиции АСК в отношении необходимости неопределенно долгого применения этого препарата в виде монотерапии или в составе двойной дезагре-

гантной терапии для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с установленным диагнозом ИБС и других заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, у больных с любыми формами острых коронарных синдромов (ОКС), в т. ч. подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) и КШ, закреплены во всех существующих клинических руководствах.

Пациентам с ОКС, вне зависимости от его типа, показан прием аспирина неопределенно долго в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y12 (оптимально празугрел или тикагрелор) в течение 12 мес. АСК при ОКС может приниматься перорально, включая разжевывание, или в/в для полного ингибирования тромбосан-А2-зависимой активации тромбоцитов. Пероральная доза простой формы аспирина (в отличие от кишечнорастворимой формы) составляет 150–300 мг. Имеется ограниченное число клинических данных относительно оптимальной внутривенной дозы аспирина. С учетом того, что биодоступность перорального аспирина — 50%, соответствующая пероральная доза составляет 75–150 мг. Согласно фармакологическим исследованиям, данный низкий диапазон доз позволяет избежать ингибирования ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландина [15]. По данным последнего рандомизированного исследования выявлено, что однократная доза АСК 250 или 500 мг в/в против 300 мг перорально была ассоциирована с более быстрым и полным ингибированием генерации тромбосана и агрегации тромбоцитов через 5 мин, с сопоставимой частотой развития кровотечений [16].

Среди препаратов АСК новым является Сановаск (ОАО «Авексима», Россия). Сановаск покрыт кишечнорастворимой пленочной оболочкой, что способствует снижению риска возникновения осложнений. Препарат имеет дозировку 50, 75 и 100 мг. Наличие дозировки 75 мг является важным преимуществом препарата в связи с тем, что ежедневный длительный прием 75 мг АСК наиболее оптимален для профилактики атеротромботических осложнений как при монотерапии, так и при комбинации с другими антиагрегантами. По результатам экспериментальных исследований внутрижелудочное введение препарата Сановаск (100 мг) не оказывало раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник и не вызывало сдвигов биохимических показателей крови и изменения со стороны внутренних органов, что позволило отнести препарат к малотоксичным лекарственным веществам [17].

Следует отметить, что в качестве альтернативы АСК у пациентов с непереносимостью или гиперчувствительностью к последней показана длительная терапия другим антиагрегантным препаратом клопидогрелом 75 мг/сут с целью профилактики ишемических осложнений при диагностированном атеросклеротическом поражении коронарных артерий или других сосудистых бассейнов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B [18]).

Также клопидогрел является разумной альтернативой АСК у пациентов с непереносимостью или гиперчувствительностью к последнему, подвергшихся КШ (IIa, C) [18].

# САНОВАСК®

Ацетилсалициловая кислота **50 мг, 75 мг, 100 мг**

## для профилактики:

- Сердечно-сосудистых заболеваний
- Тромбоза вен
- Инфаркта миокарда
- Инсульта головного мозга
- **Таблетки покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой**

50 мг N30 и N60  
75 мг N30 и N60  
100 мг N30 и N60

Разнообразие форм выпуска, в т.ч. 75 мг, облегчает подбор дозировки АСК



РУ: ЛП-003515

ОАО «Авексима», Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

avexima®

www.avexima.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

АСК либо клопидогрел 75 мг/сут должен применяться у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей при клинически проявляющемся поражении и у пациентов с верифицированным атеросклерозом артерий брахиоцефальной зоны, вне зависимости от клинических проявлений (I, A) [18], и у пациентов после ЧКВ. Для профилактики тромбоза стентов после планового стентирования коронарных артерий у больных со стабильной ИБС и низким риском кровотечений рекомендуется сочетание аспирина с клопидогрелом в течение 6 мес. с возможностью пролонгирования до 12 мес. вне зависимости от типа стента. При наличии высокого риска кровотечений пациентам показана длительность двойной терапии от 1 до 3 мес. с периодической оценкой риска кровотечений и ишемических событий. В дальнейшем больные должны получать монотерапию аспирином или клопидогрелом [19].

### АСК и первичная профилактика

Результаты нескольких крупных исследований, обобщенных в систематическом обзоре (95 тыс. участников), показали, что польза от длительного приема аспирина лицами без клинических проявлений атеросклероза сомнительна. Так, было показано снижение риска ишемических событий с 0,57% до 0,51%, при этом частота желудочно-кишечных и экстракраниальных кровотечений повысилась на 0,03% в год [20, 21]. Полученные результаты касаются и предотвращения сердечно-сосудистой смерти у пациентов старших возрастных групп с факторами риска: артериальной гипертензией, дислипидемией или сахарным диабетом, что связано с риском кровотечений, потребовавших госпитализации и переливания крови [21]. При отсутствии клинических проявлений атеросклероза (и наличии множественных факторов риска) не улучшает прогноз и комбинированная терапия аспирина с клопидогрелом [22].

Тем не менее в настоящее время продолжают крупные исследования по оценке эффективности антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с умеренным и высоким кардиоваскулярным риском [23].

### Безопасность АСК

Наиболее частое нежелательное явление при длительном приеме АСК — гастротоксичность в виде различных жалоб (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии). Эта симптоматика может появляться у 25% больных и в 5–10% случаев является причиной отмены АСК [24]. Наиболее опасным осложнением при приеме АСК является желудочно-кишечное кровотечение, которое может развиваться у 2–3% пациентов на фоне приема низких доз аспирина [25]. Определено, что в течение 5 лет постоянного применения АСК следует ожидать 3 дополнительных случая тяжелых желудочно-кишечных кровотечений на 1000 больных [10].

В настоящее время разработан ряд подходов, позволяющих снижать риск развития гастропатии вследствие приема АСК: использование минимально эффективных доз аспирина, выявление факторов риска гастропатий (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст пациента старше 60 лет, прием глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)), назначение ингибиторов протонной помпы, применение АСК в «защищенных» — кишечнорастворимых формах либо в сочетании с антацидами в одной таблетке [26].

### Дополнительные эффекты АСК

В настоящее время дополнительные позитивные эффекты аспирина не вызывают сомнений в отношении профилактики онкопатологии. Так, установлено, что ежедневное использование аспирина пациентами с показаниями для АСК в дозировке 75–100 мг ассоциируется со снижением риска колоректального рака (КРР), а также, вероятно, и других видов онкопатологии на 10% в течение 10 лет лечения, что не является класс-эффектом всех НПВП. При этом у пациентов с низким и средним риском кровотечений этот протективный эффект превалирует над риском развития геморрагических осложнений терапии АСК [27].

Крупное наблюдательное исследование показало, что за 32 года наблюдения при регулярном приеме АСК снижается риск любой онкопатологии (относительный риск (ОР) — 0,97; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,94–0,99), преимущественно за счет снижения частоты желудочно-кишечной онкопатологии (ОР — 0,85; 95% ДИ — 0,80–0,91) и особенно КРР (ОР — 0,81; 95% ДИ — 0,75–0,88). При этом минимальная длительность приема АСК, при которой реализовывались такие протективные эффекты, составляла 6 лет непрерывного приема препарата. Среди пациентов старше 50 лет регулярный прием аспирина предотвращал развитие 33 случаев КРР на 100 тыс. пациентов. При этом другие виды онкопатологии (рак молочных желез, простаты, легких) не были ассоциированы с приемом аспирина [28].

Помимо использования антиагрегантного эффекта для первичной и вторичной профилактики атеротромбоза аспирин в более высоких дозах (300–1000 мг) применяется для симптоматического лечения ряда патологических состояний и заболеваний, включая ревматическую лихорадку, болевой синдром нейрогенного генеза, системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, остеоартрит, спондилоартропатии, системная красная волчанка), перикардит, болезнь Кавасаки [29]. По этим показаниям препарат применяется курсом, ограниченным по времени, строго по назначению врача, с применением, как правило, незащищенных (обычных) форм АСК.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при правильном применении (в соответствии с показаниями, по назначению врача, в рекомендуемых дозах, длительно), с использованием кишечнорастворимой формы АСК (Сановаск, ОАО «Авексима», Россия) — это действенное средство профилактики тяжелых осложнений у больных с различными формами коронарного и некоронарного атеросклероза как в виде монотерапии (при хронической ИБС), так и в комбинации с другими дезагрегантами (при острых формах ИБС и ЧКВ). Соблюдение действующих клинических рекомендаций в отношении применения аспирина, учет показаний и противопоказаний для назначения терапии АСК неопределенно долго позволят снизить показатели сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации.

### Литература

1. WHO Model List of Essential Medicines 20th List (March 2017) (Amended August 2017) (электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (дата обращения: 01.06.2018).
2. Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2010. № 4 (84). С. 115–121 [Bubnova M.G. Aspirin v profilaktike aterotromboza i koronarnoj bolezni serdca // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010. № 4 (84). S. 115–121 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>