**Длительное применение ацетилсалициловой кислоты. Подходы к повышению приверженности терапии.**



В рамках Европейского конгресса по сердечной недостаточности «Heart Failure» в Париже под председательством профессора Перепеча Н.Б. 29 апреля 2017 года прошел круглый стол экспертов, посвященный проблеме приверженности терапии при длительном применении ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Эксперты  констатировали, что АСК остается препаратом первого выбора для профилактики ишемических событий при наличии сердечно-сосудистого заболевания. Согласно российским и международным рекомендациям  по ведению больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС), применение АСК показано всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) при самом высоком классе рекомендаций и уровне доказанности- 1 A [1-5].

Болезни системы кровообращения занимают лидирующую позицию в структуре причин смерти населения индустриальных стран. Бόльшая часть смертей происходит по причине ИБС, в том числе инфаркта миокарда, а также цереброваскулярной патологии [6]. Несмотря на то, что терапия АСК  таким пациентам должна проводиться неопределенно долгое время, одной из самых сложных проблем вторичной профилактики  ИБС является приверженность к назначенному лечению. Так, по данным российского проспективного фармакоэпидемиологического исследования ФОРПОСТ, 74,9% пациентов после ОКС сообщали, что приостанавливали или полностью прекращали прием АСК. При этом до четверти больных полностью прекращали терапию препаратом по причине нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [7]. Таким образом,  повышение приверженности может быть достигнуто путем улучшения переносимости АСК со стороны ЖКТ.

Предотвращая образование  Тромбоксана А2-мощнейшего стимулятора тромбоцитов,  АСК необратимо блокирует циклооксигеназу -1, тем самым снижая возможность активации тромбоцита [8]. Если механизм антитромбоцитарного действия АСК хорошо известен, то  механизмы повреждающего действия этого соединения на ЖКТ часто остаются за рамками внимания врачей.

Повреждающее действие АСК обусловлено 2-мя основными механизмами- системным и местным. При системном воздействии АСК после всасывания блокирует синтез простагландинов, в том числе простогландинов Е2(PgЕ2), которые участвуют в синтезе защитной слизи желудка. Это, в свою очередь, приводит к постепенному разрушению бикарбонатного слоя слизистой желудка и увеличивает риск повреждения его стенки. Данное отрицательное действие пытались уменьшить путем снижения  дозы АСК. Однако это дало эффект только в определенном диапазоне доз - оказалось, что различия по количеству больших кровотечений для доз АСК <325 мг в сутки отсутствуют. Это объясняется тем, что воздействие на синтез простагландинов проявляется даже при использовании минимальных доз, вплоть до 10 мг в сутки [9]. Тем не менее, для доз ниже 150 мг в сутки отмечалась тенденция к уменьшению частоты кровотечений, поэтому данное значение стало рассматриваться в качестве верхней границей рекомендуемого диапазона доз. С другой стороны, эффективность доз менее 75 мг в сутки вызывает сомнения в связи с  недостаточной доказательной базой. Как следствие, общепринятым коридором применяемых в кардиологии доз стали значения 75-150 мг в сутки при монотерапии АСК, и 75-100 мг в сутки при применении АСК в составе двойной антиагрегантной терапии [10-11].

Механизм местного повреждающего действия АСК, в свою очередь, также реализуется на 2-х этапах. Первый этап обусловлен кислой средой содержимого желудка - при рН среды < 3.5 бόльшая часть молекул АСК не растворяется. При попадании таблетки внутрь желудка происходит прямой контакт частично фрагментированной АСК со слизистой, что приводит к повреждению стенки механическим путем (оседание кристаллов АСК на слизистой). Прием «незащищенной» АСК  ведет к эндоскопически наблюдаемым острым повреждениям слизистой желудка, отмечающимся в пределах 1 часа от момента приема таблетки [12-14]. Второй этап связан с внутриклеточным накоплением  АСК. Известно, что нерастворенная, но распавшаяся на отдельные молекулы АСК, находится в жирорастворимой форме, что позволяет ей проникнуть через липидную мембрану внутрь клеток стенки желудка. Внутриклеточное содержимое обладает нейтральной кислотностью, поэтому молекула АСК легко диссоциирует на ионы внутри клетки. Однако в ионизированном состоянии АСК не может покинуть пределов клетки и поэтому происходит процесс ее постепенного накопления во внутриклеточном пространстве, что в конечном итоге приводит к повреждению клеток слизистой желудка. Этот механизм получил название «ионного захвата» или «ионной ловушки» [8,15].

Первым и наиболее многообещающим подходом к улучшению толерантности ЖКТ к АСК являлось использование кишечно-растворимой оболочки. Обоснованием разработки этого подхода послужил факт, что АСК всасывается в тонком кишечнике и только незначительно (10%) в желудке.  Именно прямой контакт АСК со слизистой   желудка является причиной местного повреждающего действия. Кроме того, при применении кишечно-растворимой оболочки АСК попадает в наиболее благоприятную для растворения и всасывания среду - щелочную. Самым крупным опубликованным исследованием, подтверждающим снижение риска повреждения ЖКТ при использовании АСК в кишечно-растворимой оболочке, на сегодняшний день является проспективное эпидемиологическое исследование переносимости препарата Аспирин® Кардио [15]. В рамках данного исследования более 1,5 тысяч пациентов, принимавших незащищенную АСК, перевели на прием Аспирин Кардио и продолжили за ними наблюдение в течение 2-х лет. Уже через 3 месяца отмечалось выраженное снижение количества жалоб на такие симптомы как дискомфорт в желудке или изжога. Спустя 2 года количество данных жалоб снизилось уже на 85% и 78% соответственно.

Вторым подходом к увеличению переносимости АСК со стороны ЖКТ традиционно является использование так называемых буферных форм этого соединения, где в качестве дополнительного компонента выступает слабое основание (обычно гидроксид магния). Использование буферной формы дополнительно снижает всасываемость АСК в желудке [12]. Добавление буфера в таблетку АСК направлено на то, чтобы ускорить ее эвакуацию из полости желудка в тонкий кишечник. , ограничив тем самым продолжительность прямого повреждающего контакта слизистой желудка и АСК [16]. В  то же время применение буферных форм не исключает прямой контакт АСК со слизистой желудка.

Отдельно обсуждался вопрос использования ингибиторов протонной помпы для снижения риска нежелательных явлений со стороны ЖКТ у пациентов,  длительно принимающих АСК. Принимая во внимание определенную противоречивость результатов клинических и экспериментальных исследований, участники круглого стола согласились с мнением, представленным в европейских рекомендациях, об обоснованности совместного назначения ингибиторов протонной помпы с двойной антиагрегантной терапией у пациентов после ОКС при наличии высокого риска желудочно-кишечных кровотечений (наличие желудочно-кишечных кровотечений или язвенная болезнь в анамнезе, антикоагулянтная терапия, постоянный прием других НПВС, кортикостероидов, или 2 и более из следующих критериев: возраст ≥ 65 лет, диспепсия, ГЭРБ, H.Pylory, злоупотребление алкоголем) [17]. В остальных случаях вопрос о целесообразности применения ингибиторов протонной помпы необходимо решать в индивидуальном порядке.

Эксперты отметили, что недостаточная эффективность вторичной профилактики ИБС (в том числе и длительное применение антиагрегантов) обусловлена не только низкой приверженностью пациентов назначениям врача, но и недостаточной приверженностью врачей действующим рекомендациям. Избыточное опасение развития нежелательных явлений фармакотерапии нередко становится причиной  отмены антиагрегантов в случаях, когда их длительное применение абсолютно показано пациенту. Известно, что преждевременная отмена двойной антиагрегантной терапии у больных, перенесших ОКС, в 9 раз увеличивает риск смерти, но лишь в 79% случаев она обусловлена кровотечением, другими объективными (в том числе экономическими) и неизвестными причинами, в 3,4% случаев – решением или ошибкой пациента и в 17,6% - решением врача [17].  В связи с этим разъяснение соответствующих положений национальных и европейских рекомендаций, обсуждение с врачами механизмов прямого действия антиагрегантов, побочных эффектов этого класса препаратов и способов их предотвращения следует рассматривать как важнейшую задачу кафедр и образовательных центров, занимающихся повышением квалификации терапевтов и кардиологов.

**Заключение экспертов круглого стола**

1.       Прекращение терапии АСК, обеспечивающей снижение риска обострений ИБС, часто обусловлено развитием нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

2.       Снижение вероятности развития нежелательных явлений – важное условие обеспечения высокой приверженности пациентов к лечению АСК.

3.       При выборе длительной антиагрегантной терапии практическому врачу следует отдавать предпочтение с минимальном количеством нежелательных явлений.

4.       Кишечно-растворимая оболочка Аспирин позволяет снизить количество нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении с другими препаратами АСК.

5.       С целью повышения приверженности врачей действующим рекомендациям по вторичной профилактике ИБС при проведении образовательных мероприятий для терапевтов и кардиологов необходимо обсуждать не только механизмы действия и результаты клинического применения антиагрегантов, но и способы снижения риска нежелательных эффектов терапии.

**Список участников круглого стола:**

Андержанова А.А. (Москва), Архипов М. В. (Екатеринбург), Вавилова И.М. (Магнитогорск), Жук В. С. (Санкт-Петербург), Кузин А. И. (Челябинск), Кузьмина-Крутецкая С. Р. (Санкт-Петербург), Мясникова Е. М. (Санкт-Петербург), Недбайкин А. М. (Брянск), Новикова Т. Н. (Санкт-Петербург), Олейников В. Э. (Пенза), Павлова Т. В. (Самара), Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург), Рафф С. А. (Краснодар), Ровда Е. Ю. (Москва), Самакаев А. С. (Ростов-на-Дону), Спасенков Г. Н. (Пермь), Тренева Г. О. (Ростов-на-Дону), Хасанов Н. Р. (Казань), Царева В. М. (Смоленск), Шатилов А. П. (Оренбург).

**Литература**

1.       Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная профилактика. 2011 г.

2.       EA. Amsterdam et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary, 2014

3.       Elliott M. Antman et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.. 2004;

4.       CW. Hamm et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. 2011.

5.       Ph. Gabriel Steg et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. 2012.

6.       [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/)

7.       Багиков А. Н., Рафальский В. В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме АСК у пациентов, перенесших ОНС: результаты исследования ФОРПОСТ. Кардиология, 2012, 9 (52).

8.       Karsten Schrör. Acetylsalicylic Acid. P. 157. Published Online: 4 FEB 2009. DOI: 10.1002/9783527625994

9.       Cryer B. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. Gastroenterology. 1999 Jul;117(1):17-25.)

10.   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: 71-86.

11.   Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003.

12.   Cooke, A.R. and Hunt, J.N. (1970) Absorption of acetylsalicylic acid from unbuffered and buffered gastric contents. The American Journal of Digestive Diseases, 2, 95–102.

13.   Graham, D.Y. and Smith, J.L. (1986) Aspirin and the stomach. Annals of Internal Medicine, 104, 390–398.

14.   Cryer, B. and Feldman, M. (1999) Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. Gastroenterology,117, 17–25.

15.   Darius H. Aspirin protect. Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. Pharm Ztg August 2006.

16.   Levy G, Hayes B, “Physiochemical Basis of the Buffered Acetylsalicylic Acid Controversy New Engl. J. Med. 262:1053–1058 (1960)”—The Backstory. The AAPS Journal, Vol. 13, No. 3, September 2011.

17.   Rossini R. Et al. Am J Coll Cardiol 2011;107:184-194

27.09.2017

Портал Consilium Medicum:  
<https://con-med.ru/company-news/dlitelnoe-primenenie-atsetilsalitsilovoy-kisloty-podkhody-k-povysheniyu-priverzhennosti-terapii.html>