

Возможности снижения развития гастроуденальных осложнений при длительном использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты

Е.Ю. Булахова*, О.Ю. Кореннова, В.А. Козырева, С.Д. Курочкина, С.А. Муротова
МУЗ Городская клиническая больница № 4 г. Омска. Омск, Россия

Reduction of gastro-intestinal adverse effect risk in long-term therapy with acetylsalicylic acid

E.Yu. Bulakhova*, O.Yu. Korenova, V.A. Kozyreva, S.D. Kurochkina, S.A. Murotova
Omsk City Clinical Hospital No. 4. Omsk, Russia

Цель. Изучить безопасность и переносимость длительной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с использованием препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК), имеющего кишечнорастворимую оболочку, и АСК без этой оболочки.

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов ИБС после перенесенного инфаркта миокарда. Все пациенты принимали препараты АСК. Ретроспективно пациенты были разделены на группы (гр). В I гр (n=50) пациенты в течение двух лет принимали АСК с кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин Кардио 100 мг/сут.), во II гр (n=50) пациенты 2 года принимали АСК 125 мг/сут. Оценивали частоту развития диспепсических симптомов и эрозивно-язвенных поражений гастроуденальной области. Исходно, а также за временные промежутки 6 мес., 12 мес., 24 мес. проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Результаты. При длительном применении Аспирина Кардио, по результатам эндоскопической оценки, реже отмечались эрозивно-язвенные поражения верхних отделов ЖКТ, а также симптомы диспепсии, в сравнении с обычной АСК.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать Аспирин Кардио, имеющий кишечнорастворимую оболочку, как антиагрегант с лучшей переносимостью и большей безопасностью.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, гастроуденальные осложнения, диспепсия, кишечнорастворимая оболочка.

Aim. To study the safety and tolerability of long-term anti-aggregant therapy in patients with coronary heart disease (CHD), comparing enteric-coated acetylsalicylic acid (ASA) and standard ASA forms.

Material and methods. The study included 100 CHD patients, with myocardial infarction in anamnesis. All participants received ASA and were retrospectively divided into two groups: Group I (n=50) received enteric-coated ASA (Aspirin Cardio 100 mg/d) for two years; Group II (n=50) received standard ASA (125 mg/d) for two years. The incidence of dyspeptic symptoms and gastro-duodenal ulcers and erosions was assessed. Gastric and duodenal endoscopy was performed at baseline, as well as 6, 12 and 24 months later.

Results. Long-term Aspirin Cardio therapy, according to endoscopy data, was less frequently associated with gastro-duodenal ulcers and erosions, or dyspeptic symptoms, than the treatment with standard ASA.

Conclusion. The results obtained support better tolerability and safety of enteric-coated form of ASA, Aspirin Cardio.

Key words: Acetylsalicylic acid, gastro-duodenal adverse effects, dyspepsia, enteric-soluble coat.

Первичная и вторичная профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является одним из основных направлений современной кардиологии [4].

С позиции доказательной медицины у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза доказана

эффективность антитромбоцитарных препаратов. При этом на протяжении многих десятилетий антиагрегантом первого ряда признана ацетилсалициловая кислота (АСК) [6].

Применение АСК позволяет на 10-15 % снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и, как минимум,

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: sab.pro@mail.ru

Тел.: + 7 913 662 65 67

[Булахова Е.Ю. (*контактное лицо) — заведующая III кардиологическим отделением поликлиники, врач-кардиолог, Кореннова О.Ю. — главный терапевт Департамента здравоохранения Омска, Козырева В.А. — заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы, врач-кардиолог, Курочкина С.Д. — заведующая II кардиологическим отделением поликлиники, врач-кардиолог, Муротова С.А. — врач-гастроэнтеролог].

на 20 % частоту нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с высоким риском атеротромботических осложнений. АСК позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов у больных стабильной (СС) и нестабильной стенокардией (НС), инфарктом миокарда (ИМ) с наличием и без наличия зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ), после чрескожных коронарных вмешательств, после операции коронарного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, с перемежающейся хромотой атеросклеротического происхождения [1]. Доказано также, что антитромботический эффект малых доз АСК (50-100 мг/сут.) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не уступает эффекту больших доз (650-1500 мг/сут.). При использовании малых доз действие АСК на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простаглицина и простаглицина Е слизистой желудка [2].

Таким образом, длительный прием АСК снижает частоту СССР, а с другой стороны обладает способностью в большей или меньшей степени ингибировать синтез простаглицинов, основными физиологическими эффектами которых в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) являются стимуляция секреции защитных гидрокарбонатов и слизи, активация пролиферации клеток при нормальной регенерации и усиление кровотока в слизистой оболочке [5].

Необходимость длительного приема АСК для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) предъявляет особые требования к безопасности и переносимости препарата. Одним из возможных выходов является использование АСК в минимально эффективной дозе, другое направление — назначение кишечнорастворимой (КР) формы АСК. Преимущества КР формы АСК связаны с тем, что таблетированная форма, имеющая кишечнорастворимую оболочку, обеспечивает растворение и всасывание препарата в тонком кишечнике, в условиях преобладания щелочной среды [3,7].

Результаты исследований, посвященных безопасности разных лекарственных форм АСК, делятся на исследования с использованием эндоскопической и клинической оценки. При эндоскопической оценке, определяется достоверно более низкая частота эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при применении КР формы АСК по сравнению с обычной АСК [8,9,11].

С другой стороны, в исследованиях с клинической оценкой исходов со стороны ЖКТ при терапии с использованием КР формы АСК в сравнении с обычной АСК статистически достоверных различий выявлено не было [13,14].

Необходимость длительного, а в большинстве случаев пожизненного, приема препаратов АСК с целью вторичной профилактики ССО, требует дальнейшего изучения и поиска возможностей снижения гастроуденальных осложнений.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), длительно принимавших разные формы АСК.

Исследуемая группа (гр.). Больные ИБС, перенесшие ИМ, длительно страдающие АГ и соответствующие критериям отбора:

Наличие документированной ИБС (больные перенесшие ИМ).

Зафиксированный в медицинской карте амбулаторного больного факт длительного использования препаратов АСК.

Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) верхних отделов ЖКТ до назначения препаратов АСК с последующим контролем 1 раз в год или при наличии показаний (подозрение на наличие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ).

Систематическая оценка наличия или отсутствия диспепсии у больных, длительно принимающих препараты АСК.

В исследование не включали больных, которые на фоне приема препаратов АСК получали ингибиторы протонной помпы с целью профилактики или лечения осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ.

В случаях выявления *Helicobacter pylori* до назначения препаратов АСК всем пациентам проводили эрадикационную терапию.

Все пациенты в качестве базовой терапии получали: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), статины, нитраты при необходимости.

В I гр пациенты принимали Аспирин Кардио® 100 мг/сут. (Байер ХелсКэрАГ, Германия), во II — АСК 125 мг/сут. в течение 2 лет. Аспирин Кардио® представляет собой 100 мг АСК покрытые лаковой КР оболочкой, нанесенной в несколько слоев.

АСК в таблетках по 0,5 г. Пациенты принимали четверть таблетки, что и составляло 125 мг/сут.

Пациенты в течение первого года наблюдения осматривались ежемесячно, в течение второго года 1 раз в 3 мес. При опросе активно выявляли симптомы диспепсии (дискомфорт или боли в эпигастральной области, изжога, чувство переполнения, раннего насыщения), при общем осмотре исключалась пальпаторная болезненность эпигастральной области.

Переносимость лечения препаратами АСК оценивалась по динамике симптомов диспепсии через 6, 12 и 24 мес.

Контроль безопасности лечения препаратами АСК осуществлялся с учетом данных ЭФГДС. ЭФГДС с проведением диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и суточное мониторирование (СМ) рН-метрии верхних отделов ЖКТ были выполнены исходно всем пациентам до назначения препаратов АСК. Повторно ЭФГДС проводили пациентам через 12 и 24 мес. лечения, а также в случаях появления выраженных симптомов диспепсии. Для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и контроля эрадикации использовался быстрый уреазный тест и гистобактериоскопия гастробиоптатов. Оценку уреазной активности биоптата проводил врач-эндоскопист. Выделяли три степени инфицирования: выраженную, умеренную и слабую. Эффективность антихеликобактериального лечения оценивали через 4-6 нед. от приема препаратов эрадикационной терапии.

Выявленные по результатам ЭФГДС язвенные поражения классифицировались по ассоциации с *Helicobacter pylori*, локализации, а также размерам язвенного дефекта (малые — до 0,5 см в диаметре, средние 0,6-1,9 см; большие 2,0-3,0 см и гигантские > 3,0 см).

Таблица 1

Характеристика исследуемых пациентов				
Параметры		I гр (n=50)	II гр (n=50)	
Возраст (годы)		53,5 ± 4,5	54,5 ± 3,5	
Пол	Мужчины	40	40	
	Женщины	10	10	
Индекс массы тела (кг/м ²)		27,8 ± 1,5	28,1 ± 1,3	
АГ		50 (100 %)	50 (100 %)	
ИМ в анамнезе		50 (100 %)	50 (100 %)	
Язвенная болезнь в анамнезе		16 (32 %)	17 (34 %)	

Таблица 2

Результаты ЭФГДС и рН-метрии пациентов до назначения препаратов АСК

Показатели	I гр, n=50		II гр, n=50	
	абс. (n)	%	абс. (n)	%
Гипоацидность	9	18 %	11	22 %
Гиперацидность	31	62 %	28	56 %
Нормаацидность	10	20 %	11	22 %
Эрозии или язвенные дефекты гастродуоденальной области по результатам ЭФГДС	0		0	
Наличие <i>Helicobacter pylori</i>	8	16 %	10	20 %

Полученные данные были обработаны с использованием статистических программ STATISTICA 6. Статическая значимость различий между группами рассчитывалась непараметрическими методами. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует значениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

Всего в исследование включены 100 пациентов (80 мужчин и 20 женщин) в возрасте 41-60 лет (средний возраст 53,5±4,5). Все пациенты с диагнозом ИБС, перенесли ИМ, в анамнезе длительно артериальная гипертония (АГ). На момент включения в исследование у всех пациентов подтверждено наличие стабильной стенокардии II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов (по результатам нагрузочных проб).

Пациенты выделены в 2 одинаковые по численности и сопоставимые по возрасту и полу гр (таблица 1).

Наличие в анамнезе язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки отмечено у 33 (33 %); 16 пациентов в I, 17 пациентов во II гр. В каждой

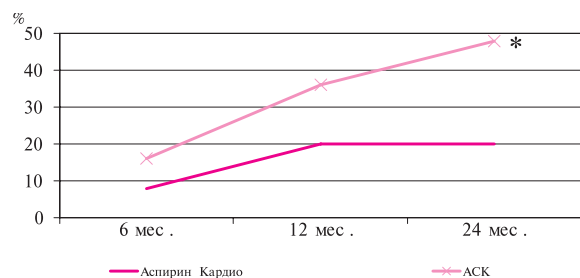
из исследуемых гр пациентов высокого риска развития гастропатологии отмечалось от 32 % до 34 %. Последние обострения язвенной болезни у всех пациентов наблюдались > 1,5-2 лет назад до назначения препаратов АСК.

Симптомы диспепсии у пациентов до назначения препаратов АСК отсутствовали.

Результаты ЭФГДС, рН-метрии, наличия инфицированности *Helicobacter pylori* в сравниваемых гр до назначения препаратов АСК представлены в таблице 2. Пациенты сравниваемых гр были сопоставимы по значению рН желудочного содержимого, ~ 60 % больных в обеих гр имели гиперацидность.

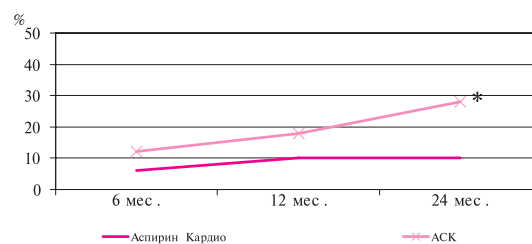
При приеме Аспирина Кардио® в сравнении с простой формой АСК за 6, 12 и 24 мес. терапии констатировано достоверное снижение частоты диспепсии — 8 %-16 %, 20 %-36 % и 20 %-48 % соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 1). Таким образом, выявлена лучшая переносимость Аспирина Кардио® в сравнении с простой формой АСК.

В ходе исследования число эрозивных поражений антрального отдела желудка также значимо реже наблю-



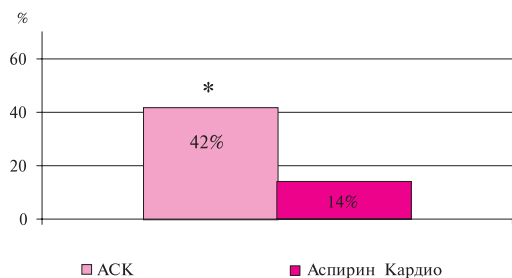
Примечание: * — $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz для связанных выборок.

Рис. 1 Переносимость АСК и Аспирина Кардио®.



Примечание: * — $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz для связанных выборок.

Рис. 2 Частота эрозивных поражений слизистой оболочки желудка на фоне приема АСК и Аспирина Кардио®.



Примечание: * — $p < 0,05$ по критерию Wald-Wolfowitz для связанных выборок.

Рис. 3 Частота отмены препаратов АСК в связи с наличием побочных эффектов за период наблюдения.

далось в гр Аспирина Кардио®, чем в гр простой формы АСК; через 6 мес. лечения 6 % и 12 %, через 12 мес. — 10 % и 18 %, через 24 мес. — 10 % и 28 %, соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Язвенные дефекты по результатам ЭФГДС обнаружены в 2 случаях (4 %) приема Аспирина Кардио® через 6 мес. лечения, у пациентов с язвенным анамнезом.

В гр АСК число язвенных поражений отмечено больше во все временные промежутки. Через 6 мес. лечения 4 случая — 8 %, через 12 мес. добавилось еще 2 язвенных поражения антрального отдела желудка, к концу 24 мес. терапии АСК 125 мг/сут. язвенные дефекты обнаружены у 7 пациентов — 14 % ($p < 0,05$). Язвенные поражения антрального отдела желудка в гр АСК также были выявлены у пациентов с отягощенным язвенным анамнезом.

Обнаруженные эрозивно-язвенные поражения в гр Аспирина Кардио® и АСК не ассоциировались с инфекцией *Helicobacter pylori*. В обеих гр язвенные дефекты носили одиночный характер с локализацией в антральном отделе. В гр Аспирина Кардио® язвенные дефекты отличались малым размером — до 0,5 см, в гр АСК все язвенные дефекты были среднего размера — от 0,6 до 1,9 см.

Литература

1. Атеротромботическая терапия у больных стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальное общество по атеротромбозу. Москва 2009; 6-7.
2. Бокарева И.Н. Противотромбоцитарная терапия в клинической практике. Методические рекомендации 2008; 8-9.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии (рекомендации). Кардиоваск тер профил 2008; 6 (Приложение 4): 25 с.
4. Карпов Ю.А. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека 2004; 8 (86): 24-8.
5. Ливзан М.А., Кореннова О.Ю., Алексеева С.В. Кислотозависимые заболевания пищеварительного тракта: принципы диагностики и лечения. 2008; 33.
6. Марцевич С.Ю., Якусевич В.В., Кутищенко Н.П. и др. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Москва 2008; 44 с.
7. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. Кардиоваск тер профил 2009; 7: 102-7.
8. Cole H, Murray L, Heptinstall H. Protection human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Alimen Pharmac Ther 1999; 13: 187-93.
9. Dammann B, Wolf. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Alimen Pharmac Ther 1999; 13: 1109-14.
10. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie — Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92: 501-21.
11. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 77-83.
12. Kubler W, Darius H. Primare Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. Z Kardiol 2005; 93: 66-73.
13. Sullivan JL. Gastric safety and enteric coating aspirin. Lancet 1997; 349: 431-2.
14. Takada M, Fukumoto K, Shibakawa M. Concomitant use of buffered and enteric-coating low-dose aspirin products and anti-secretory drugs. J Clin Pharm Ther 2004; 29: 183-7.

Поступила 16/03-2010