

Ползи и рискове при прием на ацетилсалицилова киселина в ниска доза за профилактика на сърдечно-съдовия риск

Д-р Борислав Георгиев,¹ г-р Божидар Томов²

¹Национална кардиологична болница

²МБАЛ СВ. Иван Рилски, гр. София

Ацетилсалициловата киселина (АСК) предотвратява тромбоцит-зависимата продукция на тромбоксан и всички медирани от тромбоксан процеси. На това се базира приложението на АСК за целите на сърдечно-съдовата профилактика. АСК е „златния стандарт“ в профилактиката на коронарните усложнения.

АСК редуцира сърдечно-съдовата инцидентност с 15% при първична и 25% при вторична профилактика. Благоприятните ефекти на АСК трябва да бъдат в добър баланс спрямо страничните ефекти на терапията, най-вече риска от кървене. Настоящите препоръки приемат този риск за приемлив, ако статистическият профил полза/риск е поне 2:1 или средният годишен риск за настъпване на съдов инцидент надвишава 1% или надвишава 10% за 10 години.

Ацетилсалициловата киселина в ниска доза е в основата на профилактиката на съдовите усложнения при пациентите с доказана коронарна болест на сърцето и мозъчно-съдова болест.

Лечение с АСК в ниска доза се препоръчва за:

Вторична профилактика – при всички пациенти със сърдечно-съдово заболяване (включително и пациенти с диабет), освен ако не е противопоказана (75–150 mg дневно).

Първична профилактика – АСК в ниска доза може да влезе в съображение само тогава, когато 10-годишният риск за сърдечно-съдова смъртност е повишен значимо, а артериалното налягане се поддържа под прицелните стойности. Пациент с

10-годишен риск за сърдечно-съдова смърт $\geq 5\%$ се смята за пациент с повишен риск.¹

Съгласно Експертния консенсус на Европейското кардиологично дружество, дългосрочната профилактика на сериозните съдови инциденти при високорискови пациенти подкрепя дневна доза АСК от 75 до 100 mg ($\geq 3\%$ годишно).²

Ефективната профилактика с АСК се базира на прецизна индивидуална оценка на риска за всеки отделен пациент от тромбозни или хеморагични усложнения (табл. 1).

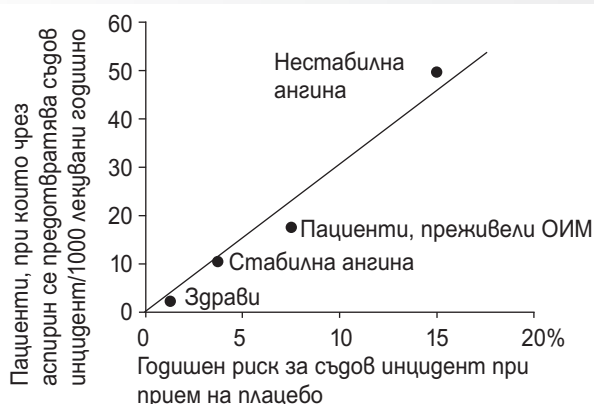
При пациенти с много нисък риск за съдов инцидент (по-малък от 1% годишно), рискът от сериозни кръвоизливи надвишава ползите. С нарастването на риска от съдов инцидент обаче нарастват и ползите от антитромбоцитната профилактика с АСК, които вече значително превишават риска от хеморагии (фиг. 1).

На абсцисата е представен абсолютният риск от сериозен съдов инцидент в проценти за всяка категория пациенти при прием на плацебо. Ползата от антитромбоцитната терапия с АСК в абсолютни стойности за предотвратяване на едно сериозно събитие (нефатален инфаркт, нефатален инсулт или съдова смърт) при терапия на 1000 пациенти за една година е представена на ординатата.

Ползите и рисковете при прием на АСК в ниска доза за СС профилактика са обобщени в подробен мета-анализ на Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration.³ Разгледани са наличните клинични доказателства от 16 рандомизирани клинични про-

Клинична ситуация	Полза (брой пациенти, при които за година се предотвратява 1/1000 значимо съдово събитие)	Риск (брой пациенти, които за една година получават 1/1000 значим гастро-интестинален кръвоизлив)	
Мъже с нисък до висок сърдечно-съдов риск	1–2	1–2	Ползите и рисковете са сходни
Есенциална хипертония	1–2	1–2	
Хронична стабилна ангина	10	1–2	Ползите надвишават многократно рисковете
Анамнеза за миокарден инфаркт	20	1–2	
Нестабилна ангина	50	1–2	

Табл. 1.



Фиг. 1.

учвания за вторична профилактика при 17 000 пациента и 6 проучвания за първична профилактика при 95 000 пациента. Употребата на АСК за вторична профилактика на сърдечно-съдовите събития при пациенти с преживени коронарни и мозъчно-съдови инциденти има благоприятен ефект при пациенти с остър миокарден инфаркт или исхемичен инсулт, нестабилна или стабилна ангина пекторис, предхожден миокарден инфаркт, инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (табл. 2). Намалението на честотата на последващи сърдечно-съдови инциденти при пациентите, употребяващи АСК, е около 25%.⁴

При проучванията за първична профилактика намалението на честотата на исхемичните инциденти е предимно за сметка на редуцията на нефатален миокарден инфаркт, докато честотата на инсулта и съдовата смърт не се понижават статистически значимо (табл. 3). Повишената честота на значителните кръвоизливи при първичната профилактика с ниска доза АСК може да засенчи ползите от терапията.

В анализа на Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration оптимално отношение риск-полза е отчетено при употреба на 75–150 mg ASA дневно.

Основна пречка за ефективна вторична профилактика с ниска доза АСК е недоброто придържане към терапията и преждевременното ѝ прекъсване.

Инцидент	Съотношение на рисковете (95% CI)
Значим коронарен инцидент	0.80 (0.73; 0.88)
Инсулт	0.81 (0.71; 0.92)
Сърдечно-съдова смърт	0.91 (0.82; 1.00)
Сериозен съдов инцидент	0.81 (0.75; 0.87)
Значим извънчерепен кръвоизлив	2.69 (1.25; 5.76)

Табл. 2. Антитромбоцитна терапия с АСК за вторична профилактика³

Лошият комплайнс/спирането на приема на АСК са свързани с 3-кратно повишаване на риска за развитие на значими нежелани сърдечно-съдови инциденти.⁵ Този риск се повишава още 8–10 дни след спиране на приема на АСК в ниска доза при пациенти, хоспитализирани за остър коронарен синдром.⁶

АСК е „златният стандарт“ в профилактиката на коронарните усложнения при пациентите с доказана коронарна болест на сърцето. Най-ниските дози (75 mg, 81 mg и 100 mg) са най-подходящи както за монотерапията, така и за комбинираната с клопидогрел и празугрел профилактика. Отношението полза/риск от кръвене при тези дози е най-ниско. Независимо от убедителните доказателства за големите ползи от АСК, в България приложението е неоптимално и трябва да се замислим защо част

Инцидент	Съотношение на рисковете (95% CI)
Значим коронарен инцидент	0.82 (0.75; 0.90)
Инсулт	0.95 (0.85; 1.06)
Сърдечно-съдова смърт	0.97 (0.87; 1.09)
Сериозен съдов инцидент	0.88 (0.82; 0.94)
Значим извънчерепен кръвоизлив	1.54 (1.30; 1.82)

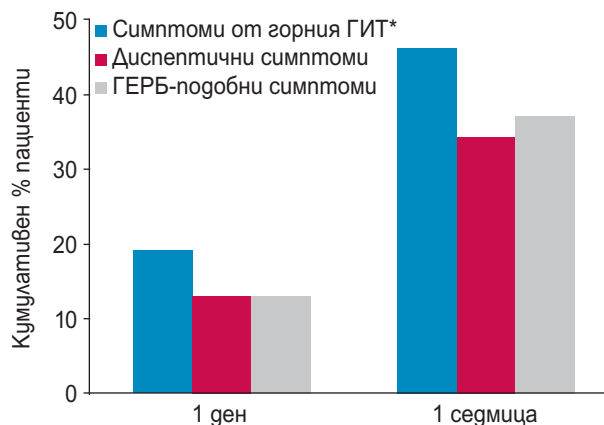
Табл. 3. Антитромбоцитна терапия с АСК за първична профилактика

от болните с доказана коронарна болест на сърцето не получават АСК, подобно на другите страни от Европейския съюз (Gotcheva N, B. Georgiev, V. Baytcheva, D. Gotchev. Primary cardiovascular prevention: interventions and outcomes. *Eur H J* 2011; 32 (Abstract Supplement), 224–225). Всеки лекар трябва добре да прецени кога да препоръчва приложение на АСК в първичната профилактика, тъй като ползите от медикамента са големи, но само при строго гемерминирани групи, а в другите случаи рискът от усложнения надхвърля ползата от профилактика.

Самоволно спиране на лечението с АСК в ниска доза се установява при до 30% от пациентите.⁷ Нежеланите реакции, включително и симптоми от страна на горния гастро-интестинален тракт (ГИТ), са основна причина за спиране на лечението с АСК, дори прилагана в ниска доза.

Установено е, че употребата на АСК в ниска доза за профилактика на съдовите инциденти е свързана с 2- до 4-кратно повишаване на риска за инциденти от страна на горния ГИТ. Нещо повече, ентерално-обвитите или буферирани препарати не намаляват риска за усложнения, тъй като нежеланите ГИ-проблеми са в резултат от системния ефект на АСК.⁸

Рискът за инциденти от страна на горния ГИТ се повишава с повишаване на дозата на АСК, но дори и много ниски дози от 10 mg дневно могат да причинят гастроинтестинална увреда.⁹ Приемът на ниски дози АСК повишава риска от гастродуоденални язви и техните потенциално фатални усложнения – кървене, перфорация.^{10–13} Lanas et al.¹⁴ оценяват смъртността, резултат от употребата на НСПВС или АСК, на 20–25 случая на милион население.



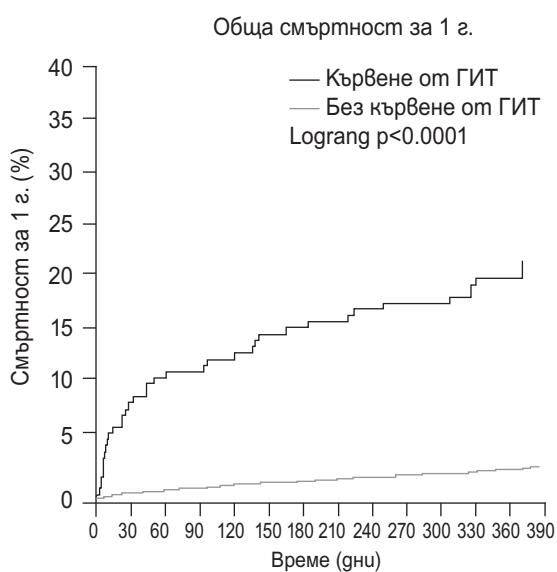
Фиг. 2. Пропорция пациенти, съобщаващи за горни гастроинтестинални, диспептични и ГЕРБ-подобни симптоми по време на първия ден и седмица от лечение с ниска доза АСК без преходно лечение с АСК изходно

Една трета от тях се дължат на ниски дози АСК.

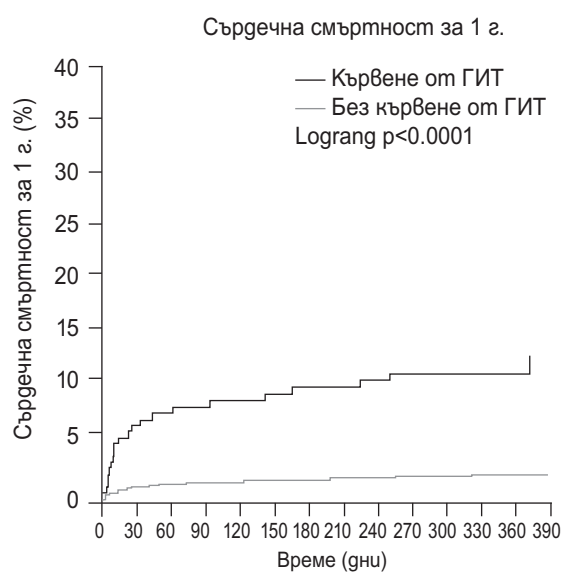
Усложненията, свързани с АСК, са по-чести при пациенти с допълнителни рискови фактори, като например по-възрастни пациенти (≥ 60 години), анамнеза за стомашна или дуоденална язва, инфекция с *Helicobacter pylori*.¹⁵

Гастроинтестинални ерозии се наблюдават при приблизително 50% от асимптомните пациенти, които приемат дългосрочна терапия с ниска доза АСК и са изследвани ендоскопски.^{13, 16} В допълнение, освен ерозивен езофазит и язви, до 20% от приемащите ниски дози АСК съобщават и за диспептични симптоми.¹⁶

В мултицентрово обсервационно изследване Pratt et al. анализират влиянието на симптомите

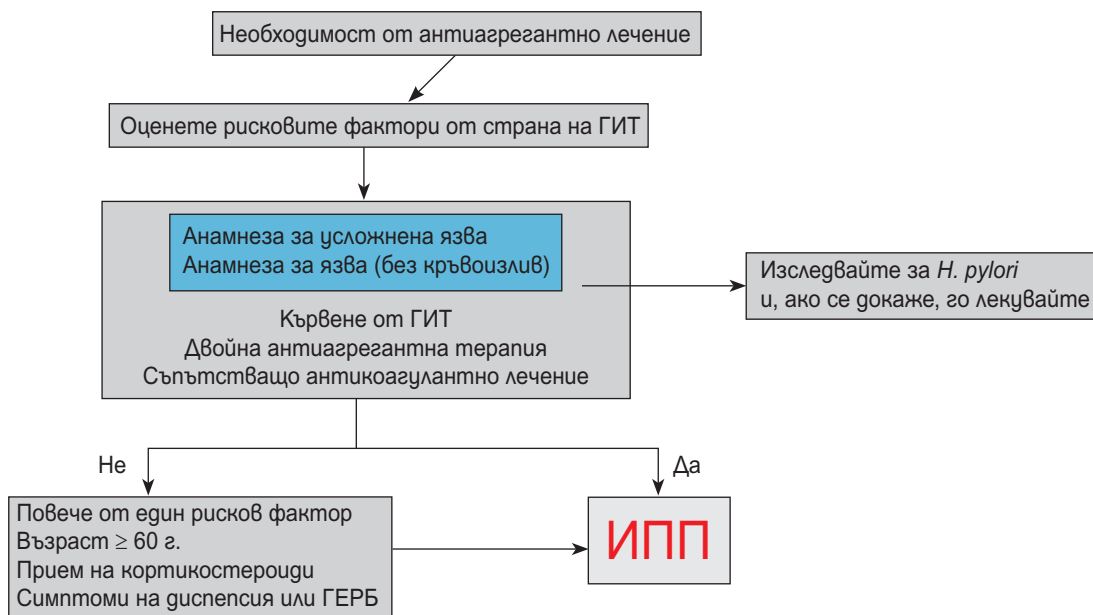


Брой застрашени	Време (дни)				
	0	30	60	90	120
КГИТ	178	154	147	142	116
Без КГИТ	13642	13047	12945	12862	9577



Брой застрашени	Време (дни)				
	0	30	60	90	120
КГИТ	178	154	148	143	118
Без КГИТ	13641	13049	12955	12880	9596

Фиг. 3. Кумулативен риск от обща и сърдечно-съдова смърт при пациент с и без ГИ кървене



Фиг. 4. Алгоритъм за редукция на GI риск при пациенти, нуждаещи се от НД АСК

от страна на горния ГИТ върху непридържането и прекъсването на терапията с ниска доза АСК при пациенти със СС риск.¹⁷ Установява се бързо развитие на симптоми от горния ГИТ при пациентите, започващи лечение с АСК в ниска доза, като още на първия ден 19% от пациентите съобщават за поява на нежелани ГИТ симптоми и в рамките на първата седмица броят на тези пациенти достига 46% (фиг. 2).

Появата на симптоми от горния ГИТ повлиява негативно придържането към терапията с ниска доза АСК, като за 3-месечния период на проследяване 13% от пациентите прекъсват преждевременно терапията си.¹⁷

Гастроинтестиналното кървене е независим предиктор за повишена смъртност и исхемични усложнения при пациенти с ОКС.¹⁸ При проследяване на повече от 13000 пациенти с ОКС в проучването ACUITY, е установено значимо повишение на едногодишния риск както от СС смърт (HR: 3.77, 2.14–6.63, $p < 0.0001$), така и общата смъртност (HR: 3.97, 2.64–5.99, $p < 0.0001$) като резултат от GI кървене (фиг. 3). Честотата на исхемичните усложнения също е по-висока: миокарден инфаркт (HR: 1.74, 1.01–3.02, $p < 0.047$), общо исхемия (HR: 1.90, 1.37–2.64, $p < 0.0001$). Значително по-висока е и честотата на стент тромбоза при пациентите с GI кървене, спрямо тези без: 5.8% срещу 2.4%, $p < 0.009$.

American College of Cardiology Foundation (ACCF), American College of Gastroenterology (ACG) и American Heart Association (AHA) разработват през 2008 г. експертен консенсус относно редуцирането на GI риск при антитромбоцитна терапия и НСПВС, който е последно преработен в края на 2010 г. Според препоръките за превенция и лечение на GI оплаквания, свързани с прием на ниски дози АСК, се насърчава гастропротекция с инхибитори на протонната помпа (ИПП).¹⁹

За дългосрочно лечение рутинно не трябва да се предписват дози над 81 mg АСК и терапевтичното поведение за редукция на GI риск при пациенти, нуждаещи се от ниски дози АСК, трябва да следва следния алгоритъм (фиг. 4).⁸

Осигуряването на продължителна и непрекъсната терапия е предпоставка за ефективна профилактика с ниска доза АСК при пациенти със СС риск. Тъй като нежеланите ефекти от страна на ГИТ са най-честата причина за преждевременното преустановяване на тази терапия, съпътстващата гастропротекция с ИПП, препоръчвана от съвременните консенсусни ръководства, е крачка към успешната профилактика с ниска доза АСК.

***Публикацията е осъществена с подкрепата на АстраЗенека България.**

Книгопис

1. Graham I et al. *Eur Heart J* 2007; 28:2375–414.
2. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166e81

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.