

Европейський конгресс кардіологів (ESC), проходивший в августі в г. Парижі (Франція), став одним із найбільш масштабних подій у світовій кардіології. В рамках даного заходу компанія Bayer HealthCare організувала проведення круглого столу, на якому обговорювалися застосування одного з найбільш вивчених антитромбоцитарних засобів – препарату Аспирин® Кардіо («Байер», Німеччина).



О современном понятии «идеальной» дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) с позиций доказательной медицины рассказал профессор кафедры кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (г. Москва) Олег Валериевич Аверков.

Эффективные антитромботические вмешательства являются основным способом воздействия на факторы риска атеросклероза и профилактики тромботических катастроф. Основу подобного лечения составляют антитромбоцитарные препараты, прежде всего АСК.

Требования к эффективному антиромбоцитарному препарату для длительного применения достаточно четкие: он должен быть прост в применении, в том числе длительном; иметь доказательства преобладания ожидаемой пользы над возможным риском; требовать минимального контроля, в особенности лабораторного; быть доступным по цене. Другими словами, предлагаемое средство должно предотвращать жизнеугрожающие события, а его побочные действия, в свою очередь, не должны быть потенциально фатальными и ограничивать переносимость препарата.

Всем этим требованиям в полной мере соответствует Аспирин Кардио (оригинальный препарат АСК). Этот препарат является жизненно важным, поскольку доказано снижает риск смерти; универсальным, так как снижает риск серьезных осложнений при различных проявлениях атеросклероза; к тому же применение АСК экономически оправданно, поскольку имеет оптимальное соотношение эффективность/стоимость.



Рис. 1. Патофизиологические основы действия низких доз аспирина

Действие АСК заключается в модулировании синтеза простагландинов (ПГ) путем ингибирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и ЦОГ-2 (рис. 1), при этом, кроме синтеза ПГ, угнетается синтез тромбоксанов (особенно тромбоксана A_2 – TxA_2), который повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает выраженную вазоконстрикцию, и простаглицина, обладающего антиагрегантными свойствами. В результате такого блокирования проявляются антиромботический, анальгезирующий и противовоспалительный эффекты аспирина. Важно, что в низких дозах у АСК более выражено антиромботическое действие за счет преимущественного подавления синтеза TxA_2 , тогда как высокие дозы проявляют более сильный анальгезирующий и противовоспалительный эффекты за счет подавления синтеза ПГ.

Аспирин блокирует ЦОГ-1 тромбоцитов необратимо, на весь период их существования (т. е. на 8–10 дней). Необратимая активация тромбоцитарной ЦОГ-1 с помощью АСК имеет два важнейших следствия. Во-первых, она приводит к длительному влиянию на функцию тромбоцитов, что позволяет принимать препарат 1 р/сут, несмотря на период полужизни препарата в плазме 20 мин. Во-вторых, дополняющее ингибирование продукции TxA_2 под воздействием повторного ежедневного приема обеспечивает антиромбоцитарный эффект при применении низких доз АСК.

В истории изучения оптимальной дозы АСК можно выделить несколько этапов. В самом начале эры аспирина сравнивались так называемые лечебные с малыми дозами препарата («граммы против миллиграммов»). Относительно недавние исследования были направлены на сравнение больших и малых профилактических доз. В последние годы дизайн исследований по оценке дозозависимых эффектов АСК все чаще предусматривает сравнение групп больных, получающих АСК 1 р/сут или несколько раз на протяжении дня.

В наиболее крупном на сегодня метаанализе рандомизированных клинических исследований эффективности применения антиагрегантов у пациентов с высоким риском сосудистых окклюзий (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) были обобщены данные 287 исследований, в которых принимали участие более 135 тыс. больных. Было выявлено, что снижение кардиоваскулярного риска при применении различных антиромбоцитарных препаратов достигает 22% (рис. 2). Доля препарата АСК среди них составляла 63,5%; это позволяет сделать вывод, что именно благодаря ее применению у большинства пациентов удалось достичь таких хороших результатов.

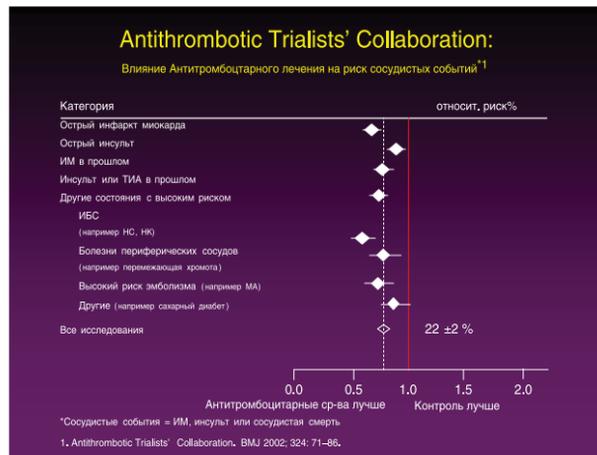


Рис. 2. Влияние лечения антиромбоцитарными препаратами на риск сосудистых событий (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)

По влиянию на риск серьезных осложнений атеросклероза и соотношению эффективность/стоимость аспирина не имеет себе равных. Однако следует помнить, что АСК – обоюдоострое оружие: предотвращая сердечно-сосудистые события, она, как и все другие эффективные средства, не лишена побочных эффектов, среди которых особенно известно гастротоксическое действие.

Известный эксперт в области антиромбоцитарных препаратов Карло Патроно (Carlo Patrono) еще в 1985 г. в исследованиях на здоровых добровольцах показал, что для необходимого снижения активности тромбоцитов достаточно применения аспирина в дозе 30 мг/сут. Но прием очень низких доз АСК (0,45 мг/кг или ≈30 мг/сут) обеспечивает необходимое снижение активности тромбоцитов только на 10-й день лечения (P. Patrignani et al., 1982). Отсроченный эффект низких доз аспирина подтвердился в исследовании с участием здоровых добровольцев, в котором сравнивались три разные дозы препарата – 81, 162 и 325 мг/сут. Все эти дозы приводили к одинаковому подавлению продукции TxA_2 , но достигнуть быстрого эффекта (через 15 мин после приема препарата) позволяли только дозы АСК 162 и 325 мг/сут (S.F. Dabagni et al., 1994).

Другие исследования продемонстрировали, что у больных со стабильной стенокардией и повышенной продукцией TxA_2 прием АСК в дозе 50 мг/сут приводит к нормализации его уровня и даже предотвращает его выброс в случае индуцированной ишемии (G. Montalescot et al., 1994). Также были получены данные (хоть и менее убедительные) о том, что подавлять функцию тромбоцитов может прием АСК в дозе 100 мг через день (P.M. Pidker et al., 1996).

С появлением качественных методик оценки функции тромбоцитов появилась возможность более детально изучить дозозависимые эффекты аспирина. Так, в проведенном в 2007 г. исследовании не было показано различий в эффективности АСК, оцениваемой по стандартному индуктору агрегации тромбоцитов – арахидоновой кислоте. В рамках данного эксперимента также оценивалась

«Идеальная» доза ацетилсалициловой кислоты для применения в кардиологии

агрегация тромбоцитов, вызванная другими индукторами (в частности, коллагеном), а также изучалась продукция тромбоксана, исходя из уровня его накопления в моче (метаболит – 11-дегидро-тромбоксан V_2). Оказалось, что профилактическая доза аспирина 325 мг/сут подавляет функцию тромбоцитов значительно сильнее по сравнению с дозами препарата 81 и 162 мг/сут (P.A. Gurbel et al., 2007).

Вполне очевидно, что различия в дозозависимости аспирина в определенной мере обусловлены географическими предпосылками для существования разных доз АСК. Известно, что в США, Великобритании и Канаде наиболее часто используют аспирин в дозе 325 мг и в производных от этой дозах (162,5 и 81 мг). В Европе самая популярная доза аспирина 100 мг. Исключением является Швеция, где предпочитают применять АСК в дозе 75 мг. В России исторически сложилось, что наиболее часто назначают аспирин в дозе 500 мг (противовоспалительная доза) и производные от этой дозы (250 и 125 мг).

В современной медицине объективные доказательства эффективности и безопасности лекарства получают в специально организованных рандомизированных плацебо контролируемых сравнительных исследованиях. Источники информации (доказательства) для выбора оптимальной дозы АСК можно разделить таким образом:

- рандомизированное сравнение различных доз АСК;
- результаты исследований АСК в сравнении с плацебо;
- ретроспективный анализ данных исследований других лекарств с выделением подгрупп больных, получавших различные дозы АСК;
- личный опыт врача и/или больного.

Рандомизированное сравнение различных доз АСК

За историю применения аспирина в многочисленных исследованиях, сравнивающих разные дозы препарата, приняли участие более 35 тыс. пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда (ИМ), транзиторной ишемической атакой (ТИА) и ишемическим инсультом, лиц, перенесших каротидную эндартерэктомию и ангиопластику периферических артерий и т. д. Однако большинство исследований прямого сравнения различных доз АСК были выполнены достаточно давно, в так называемую достаточную эру, когда еще не были доступны высокотехнологичные вмешательства и современные методы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, дизайн и методы проведения этих исследований были далеки от современных стандартов доказательной медицины; во многих из них использовался открытый характер сравнения. Еще одним поводом для скепсиса является небольшое количество участников, что недостаточно для подтверждения полученных результатов.

В одном из таких исследований сравнивались эффекты АСК в дозе 100 и 300 мг/сут у больных с ТИА или ишемическим инсультом, которые принимали препарат в течение 2 лет (Lee et al., 1990). Несмотря на очевидное преимущество АСК 300 мг/сут по снижению частоты повторных ТИА, инсультов и ИМ, количество участников исследования было небольшим, что не позволило определить статистически значимые различия полученных результатов. Другое исследование (Fagel et al., 1991) продемонстрировало сопоставимую эффективность АСК 300 и 1200 мг/сут в отношении частоты сосудистых смертей, ИМ и больших инсультов. Аналогичные результаты были получены в исследовании Dutch-TIA (1991), в котором применялась АСК в дозах 283 и 30 мг/сут.

В исследовании ACE (1999) с участием больных, перенесших плановую каротидную эндартерэктомию, одной группе пациентов назначали аспирин в дозе 81 или 325 мг 1 р/сут, второй – 325 или 650 мг 2 р/сут. Была отмечена разница в пользу более низких доз АСК ($p=0,03$) по таким показателям, как частота смерти, ИМ и больших инсультов.

При анализе данных терапии аспирином в дозе 30, 60 или 1000 мг/сут у больных с перенесенным ИМ была отмечена линейная зависимость в пользу более высоких доз препарата по такому важному показателю, как частота смертельных исходов (Hoffman et al., 1991). Однако количество больных в трех группах лечения значительно различалось. В связи с этим, а также учитывая другие недостатки дизайна исследования, сделать окончательный вывод не представляется возможным.

В исследовании с участием больных с острым ИМ, которые в течение 3 мес получали АСК в дозе 100 или 1000 мг/сут по сравнению с плацебо, было выявлено преимущество аспирина в дозе 100 мг/сут по снижению частоты сердечной смерти и ИМ (Husted et al., 1989). Однако, учитывая недостаточное количество больных, результаты и этого исследования можно считать неубедительными.

Отдельно следует отметить одно из последних исследований под названием CURRENT, результаты которого были опубликованы в 2010 г. Данное международное рандомизированное контролируемое исследование проводилось с июня 2006 по июль 2009 года и включало пациентов с ОКС с или без подъема сегмента ST (29,2 и 70,8% пациентов соответственно), подходящих для чрескожного коронарного вмешательства. Согласно 2x2 факторному дизайну пациентов рандомизировали на двойной слепой прием клопидогреля в стандартных и удвоенных дозах и на открытый прием низких и высоких доз аспирина. В первый день участники исследования получали аспирин в нагрузочной дозе ≥ 300 мг, а затем одну группу переводили на ежедневный прием препарата в низких дозах (75-100 мг), а во второй АСК назначали в дозе 300-325 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования было сочетание ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин в течение 30 сут. Основным критерием безопасности служили массивные кровотечения, определенные по собственным критериям исследования, а также по критериям TIMI.

Всего в испытание включили 25 086 пациентов, средний возраст которых составил 61 год. При анализе групп участников исследования, принимавших низкие и высокие дозы аспирина, статистически значимых различий по частоте первичной и всех вторичных конечных точек выявлено не было. Частота первичных исходов составила 4,2% в группе высокодозового аспирина против 4,4% в группе низкодозового (ОР 0,96; $p=0,47$). У пациентов, принимавших более высокие дозы аспирина, реже встречались рецидивы ишемии миокарда (0,3 против 0,5%; ОР 0,63; $p=0,02$), но чаще отмечались малые кровотечения (4,9 против 4,4% соответственно; ОР 1,13; $p=0,04$) и желудочно-кишечные кровотечения (0,38 против 0,24%; $p=0,051$) (рис. 3, 4).

CURRENT					
Сравнение доз аспирина: Эффективность и кровотечения					
	Аспирин 75-100 мг	Аспирин 300-325 мг	ОР	95% ДИ	p
СС Смерть/ИМ/Инсульт					
ЧКВ (N=17,232)	4.2	4.1	0.98	0.84-1.13	0.76
Без ЧКВ (N=7855)	4.7	4.4	0.92	0.75-1.14	0.44
Все (N=25,087)	4.4	4.2	0.96	0.85-1.08	0.47
Тромбоз стента	2.1	1.9	0.91	0.73-1.12	0.37
Кровотечения					
Крупные по TIMI	1.03	0.97	0.94	0.73-1.21	0.71
Крупные по CURRENT	2.3	2.3	0.99	0.84-1.17	0.90
Тяжелые по CURRENT	1.7	1.7	1.00	0.83-1.21	1.00
ЖК кровотечения: 30 (0,24%) против 47 (0,38%), P=0,051					
Не было других отличий между группами двух доз аспирина					

Рис. 3. Эффективность и переносимость высоких и низких доз аспирина (исследование CURRENT, 2010)

CURRENT					
Аспирин: сравнение доз Кровотечения к 30 дню					
КРОВОТЕЧЕНИЯ	АСПИРИН		Отн. риск	95% ДИ	P
	≤ 100 мг	≥ 300 мг			
Все крупные	2.3	2.3	0.99	0.84-1.17	0.904
Тяжелые	1.7	1.7	1.00	0.83-1.21	1.000
Другие крупные	0.6	0.6	1.00	0.73-1.38	0.985
Мелкие	4.4	4.9	1.12	1.00-1.25	0.059

Рис. 4. Риск кровотечений к 30-му дню при применении высоких и низких доз аспирина (исследование CURRENT, 2010)

Таким образом, большинство исследований, посвященных прямому сравнению доз АСК, проводились достаточно давно, когда современные методы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний были недостаточны. Дизайн и реализация этих исследований далеки от требований доказательной медицины (недостаточное количество участников, открытый характер сравнения). Преимущества каких-либо доз АСК доказаны не были, но в то же время наблюдалась отчетливая тенденция в пользу меньших доз аспирина.

Результаты исследований различных доз АСК по сравнению с плацебо

Результаты исследований по сравнению различных доз аспирина с плацебо можно считать самым надежным источником информации. Исходя из данных этих исследований можно сделать вывод о минимальной эффективной дозе аспирина у пациентов с той или иной патологией сердечно-сосудистой системы. Для больных с неврологическими нарушениями, а именно ишемическим инсультом или последствиями нарушения мозгового кровообращения наиболее изученной является суточная доза АСК 50 мг, тогда как для других пациентов минимальная эффективная доза препарата превышает 75 мг/сут.

Ретроспективный анализ данных исследований других препаратов с выделением подгруппы больных, получавших различные дозы АСК

Еще одним источником информации о сравнительной эффективности различных доз АСК являются данные крупных исследований других препаратов, в которых аспирин был обязательным компонентом базисного лечения, но его дозы у отдельных больных существенно различались. Чаще всего с этой целью привлекаются данные исследований других антитромботических средств.

Например, в исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events, 2001), в котором изучалась эффективность аспирина у пациентов с нестабильной стенокардией, разрешенной дозой аспирина была 75-325 мг/сут. CURE – международное многоцентровое рандомизированное исследование с параллельными группами комбинации клопидогреля и аспирина по сравнению с монотерапией аспирином у пациентов с ОКС (нестабильная стенокардия и ИМ без зубца Q). В исследовании включили более 12,5 тыс. пациентов из 508 центров 28 стран мира. В ходе испытания пациентов рандомизировали в группу лечения клопидогрелем или плацебо в дополнение к регулярному приему АСК в дозах 75-100, 101-199 и 200-325 мг. Комбинированная конечная точка включала ИМ, инсульт и смерть. Результаты исследования показали, что по отношению к первичной конечной точке более эффективным оказалось применение наиболее высоких доз АСК по сравнению с использованием АСК в дозах от 75 до 199 мг/сут ($p=0,002$ для тенденции). Риск кровотечения напрямую зависел от дозы аспирина и существенно возрастал при приеме АСК в дозе >200 мг/сут.

Еще одним примером могут служить результаты исследования BRAVO, в котором изучалась эффективность лотрафибана по сравнению с плацебо (E.J. Topol et al., 2003). Из 4589 больных, рандомизированных в группу плацебо, 2410 назначили АСК в дозе от 75 до 162 мг/сут, остальным 2179 – аспирин в дозе, превышающей 162 мг/сут. Через 1 год наблюдения частота ишемических событий в сформированных ретроспективно подгруппах была сопоставимой, при этом отмечалась тенденция к уменьшению частоты этих событий в группе более низкой дозы АСК.

В объединенном метаанализе исследований GUSTO IIb и PURSUIT с участием 20 521 пациента было обнаружено, что доза АСК <150 мг/сут ассоциируется с тенденцией к меньшей частоте суммы основных ишемических событий (ИМ, инсульта и смерти) в течение 6 мес наблюдения (M.J. Quinn et al., 2004).

Важно понимать, что в ретроспективных анализах исследований других препаратов с выделением подгрупп больных, принимавших АСК в качестве базисного лечения, практически невозможно учесть все факторы, повлиявшие на выбор доз АСК для определенного пациента. Велика вероятность сравнения не эффектов различных доз АСК, а значения для прогноза суммы неких факторов, исходно предопределивших выбор дозы АСК. Среди них – сопутствующие заболевания, традиционные подходы к лечению конкретного учреждения и даже целой страны, другие особенности больного и лечения. Эти факторы могут повлиять на течение болезни и вероятность возникновения ишемических и геморрагических событий независимо от дозы АСК.

В большинстве исследований аспирина изучается способность препарата оказывать влияние на риск ишемических событий, обозначаемый, как правило, суммарной частотой ИМ, ишемического инсульта и смерти. Однако препарат может по-разному влиять на компоненты комбинированной конечной точки. С учетом этого более убедительной, фактически окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, следует признать влияние лекарственного средства на смертность.

В вышеупомянутом исследовании BRAVO многофакторный регрессионный анализ показал, что прием АСК в дозах >162 мг/сут по сравнению с дозами 75-162 мг/сут ассоциировался с меньшей смертностью (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56-0,97; $p=0,03$). Объединенный анализ данных исследований GUSTO IIb и PURSUIT представил доказательства

того, что доза АСК >150 мг/сут связана с меньшей частотой ИМ, но большей частотой инсульта и отсутствием статистически значимого влияния на смертность.

Одно из самых ярких исследований аспирина, которое было проведено более 20 лет назад, является ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, 1988). В этом масштабном испытании более 17 тыс. пациентам с острым ИМ, кроме тромболитической терапии стрептокиназой, назначали аспирин. Лечение начиналось в первые 24 ч от появления симптомов, на основании которых был заподозрен ИМ. Применение препарата сопровождалось почти двукратным снижением частоты повторных нефатальных ИМ и ишемического инсульта. По способности уменьшать риск смерти при ИМ аспирин оказался сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой, а сочетанное использование этих методов дополнительно снижало смертность на 42%. Более того, 5-недельное применение аспирина не привело к статистически значимому увеличению риска крупных кровотечений и геморрагического инсульта, даже тогда, когда аспирин применяли одновременно со стрептокиназой.

В целом исследование показало, что применение аспирина в дозе 162,5 мг/сут в виде кишечнорастворимой формы в течение всего 5 нед у 4300 больных позволило предотвратить более 100 смертельных исходов. Таким образом, для предупреждения одного летального исхода необходимо назначить аспирин всего 40 пациентам.

Важно отметить, что на сегодняшний день в клинических исследованиях с участием больных ИМ эффективность аспирина без кишечнорастворимой оболочки не изучалась.

Влияние АСК на смертность в рамках первичной профилактики оценивали в работе G. de Gaetano (2001).



Рис. 5. Результаты исследования G. de Gaetano (2001)

В этом исследовании использовали кишечнорастворимую форму АСК, которую назначали около 4,5 тыс. пациентов высокого риска ишемической болезни сердца (возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, ожирения, а также наличие в семейном анамнезе случаев смерти в молодом возрасте в результате ИМ). Участники были рандомизированы в группу приема аспирина в дозе 100 мг/сут или в группу сравнения. Исследование было досрочно остановлено в связи с получением убедительных доказательств преимущества аспирина в снижении частоты сердечно-сосудистых событий у лиц группы высокого кардиоваскулярного риска. Применение аспирина в течение 3,5 лет способствовало снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 44% и частоты всех кардиоваскулярных событий на 23% (рис. 5).

К большому сожалению сторонников минимальных доз АСК доказанное влияние на риск смерти, продемонстрированное в отдельно взятом клиническом исследовании, было получено при использовании аспирина в дозе, равной или превышающей 100 мг/сут.

Выводы

- Считается, что клинический эффект при увеличении дозы АСК $>75-81$ мг/сут в целом не улучшается, но при этом риск побочных реакций возрастает.
- Остается неясным, насколько эти положения применимы для принятия решения о выборе дозы препарата у конкретного больного.
- Следует помнить, что дозы <100 мг/сут не имеют доказательной базы о влиянии на смертность больных.
- При некоторых клинических состояниях (у больных после аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства, с острым ИМ, инсультом, фибрилляцией предсердий) снижение риска ишемических событий показано в исследованиях при назначении дозы АСК ≥ 100 мг/сут.

Подготовила **Ольга Татаренко**