



Оптимальная доза АСК в кардиологии: дискуссия продолжается

В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из наиболее изученных и широко применяющихся в профилактике сердечно-сосудистых катастроф препаратов. Однако вопросы, связанные с оптимальными профилактическими дозами АСК для длительного применения в различных клинических ситуациях остаются предметом дискуссий.



представил доктор медицинских наук, профессор Олег Валерьевич Аверков (Российский университет дружбы народов, г. Москва).

? В последнее время при обсуждении оптимальных доз препаратов различных групп все чаще звучит термин «минимально эффективная доза», который приобретает особую актуальность с точки зрения обеспечения не только эффективности, но и безопасности медикаментозной терапии. Можно ли сегодня говорить о наличии минимально эффективной дозы АСК?

— Если говорить о долгосрочных клинических эффектах, то специально организованных рандомизированных исследований по сравнению частоты клинических ишемических и крупных геморрагических событий при использовании различных доз АСК проведено немного. Кроме того, особенности дизайна этих исследований — небольшое количество участников и открытый характер сравнения в большинстве из работ — свидетельствуют о том, что интерпретировать полученные в них результаты (отсутствие преимущества каких-либо доз АСК или же тенденция в пользу меньших доз препарата) следует с большой осторожностью.

В специально организованных исследованиях статистически значимое влияние АСК на риск ишемических событий у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и внутрикоронарных вмешательств, с острым инфарктом миокарда (ИМ), инсультом, фибрилляцией предсердий (ФП) наблюдалось при использовании дозы, равной или превышающей 100 мг/сут.

В качестве источника информации можно также использовать данные некоторых крупных исследований, посвященных изучению эффектов других антитромботических препаратов, в которых АСК была обязательным элементом фонового лечения, но ее дозы у участников существенно отличались. Так, в исследовании BRAVO у 9190 пациентов с сосудистыми заболеваниями изучалась эффективность двух доз лотрафибана в сравнении с таковой плацебо. Все больные в этом исследовании получали АСК в суточной дозе от 75 до 325 мг. В группе плацебо часть пациентов (приблизительно половина группы) получали АСК в дозах 75-162 мг/сут, другая часть — в дозах, превышающих 162 мг/сут (162 и 325 мг — наиболее часто используемые «американские» дозы АСК, тогда как в Европе широко применяются дозы 75 и 100 мг). Через год наблюдения частота неблагоприятных ишемических событий в сформированных ретроспективно

подгруппах была сопоставимой, однако наблюдалась тенденция к уменьшению количества этих событий в группе меньшей дозы АСК. Однако многофакторный регрессионный анализ показал, что дозы АСК выше 162 мг (до 325 мг) при сравнении с дозами 75-162 мг были связаны с меньшей смертностью ($p=0,03$). Чаще всего в качестве аргумента в пользу меньших доз АСК упоминаются данные ретроспективного анализа исследования CURE. Тем не менее, с точки зрения доказательной медицины этот анализ представляется достаточно спорным, поскольку учесть все факторы, повлиявшие на выбор дозы АСК у различных участников, крайне трудно. При подобном анализе крайне велика вероятность сравнения не эффектов различных доз АСК, а значения для прогноза совокупности неких факторов, исходя из предопределивших выбор дозы АСК. Среди таковых могут оказаться сопутствующие заболевания, сформировавшиеся в конкретном учреждении и даже в целой стране традиции в лечебных подходах и другие трудно выявляемые особенности больного и лечебной тактики, способные независимо повлиять на течение заболевания и риск развития ишемических и геморрагических событий. Известны примеры, когда проверка в рандомизированных исследованиях обнадеживающих данных, полученных ретроспективно, приводила к противоположному результату. Так, ретроспективный анализ данных исследования CURE о предпочтительности меньших доз АСК по причине их большей безопасности полностью опровергается данными исследования CURRENT OASIS-7, в котором частота крупных кровотечений в сравниваемых группах была сопоставимой.

Отмечу, что CURRENT OASIS-7 является единственным крупным исследованием, в котором сравнивали клиническую эффективность доз АСК. Основные результаты испытания опубликованы в 2010 г. Главной целью этой работы была проверка гипотезы о преимуществах применения высокой дозы клопидогреля (600 мг нагрузочная доза с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Кроме того, была предпринята попытка разрешить давно существующий спор об эффективности и безопасности различных доз АСК у больных ОКС. С этой целью в исследовании CURRENT OASIS-7 рандомизированно, но открыто сравнивались два подхода к использованию АСК — в стандартных (75-100 мг) и более высоких (300-325 мг) дозах.

В ходе проведения второй части исследования CURRENT, посвященной открытому сравнению двух доз АСК, не было обнаружено статистически значимых различий по эффективности или частоте кровотечений при применении АСК в дозах 75-100 мг и 300-325 мг. С другой стороны, более высокие дозы не уступали по различным критериям стандартным. Более того, в группе большей дозы обращает на себя внимание стойкая тенденция к меньшей частоте неблагоприятных исходов, включая смертность, а также

меньшая частота случаев повторной ишемии миокарда ($p=0,02$).

? В вышеперечисленных исследованиях использовались различные конечные точки. Какую из них следует рассматривать в качестве наиболее важного критерия пользы приема АСК?

— Следует признать, что достоверным критерием пользы приема препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение смертности. Пример с результатами исследования BRAVO, в котором при оценке суммы ишемических событий отмечалась тенденция в пользу меньших доз АСК, а в отношении общей смертности имело место статистически значимое преимущество больших доз препарата, позволяет рассматривать смертность как интегральный показатель эффективности и безопасности препарата.

? Для каких доз АСК доказано влияние на смертность кардиологических пациентов?

— Следует помнить, что дозы АСК менее 100 мг/сут не имеют доказанного влияния на этот показатель. Использование АСК (препарат Аспирин Кардио) в дозе 100 мг/сут обеспечило снижение риска сердечно-сосудистой смерти даже в исследовании, посвященном первичной профилактике у лиц, которые имели хотя бы один из традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца (возраст старше 65 лет, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, ожирение, раннее развитие ИМ у ближайших родственников).

Доза АСК 162 мг/сут снижала смертность у лиц с острым ИМ в исследовании ISIS-2. Оптимальной дозой АСК при ФП принято считать 325 мг/сут. Меньшие дозы АСК в перечисленных клинических ситуациях либо не изучались, либо не продемонстрировали ожидаемой в отношении смертности эффективности.

Рассматривая вопросы влияния различных доз АСК на смертность, необходимо вернуться к результатам исследования CURRENT OASIS-7, в котором большие профилактические дозы данного препарата не имели преимущества перед меньшими в отношении влияния на комбинированную конечную точку: суммарную частоту ИМ, инсульта и смерти. С формальной точки зрения в этом исследовании в отношении высоких и низких доз АСК не было также достоверных различий в частоте летальных исходов. Однако графическое представление накопления случаев смерти в этом исследовании в двух сравниваемых группах с достаточно убедительным расхождением кривых заставляет внимательно оценить абсолютное число летальных исходов в каждой из групп. При сходном количестве больных в каждой группе число смертей от всех причин в группе получавших АСК в дозе от 300 до 325 мг/сут составило 273 случая, а в группе получавших АСК в дозе 75-100 мг/сут — 314 случаев, т. е. на 40 больше.



? Какие еще существуют аргументы в пользу применения высоких доз АСК у пациентов с ОКС?

— В исследовании CURRENT OASIS-7 при проведении факториального анализа 2x2 у пациентов с ОКС, перенесших ранние внутрикоронарные вмешательства, были отмечены различия в эффектах удвоенной дозы клопидогреля в зависимости от использовавшейся в рандомизированном режиме дозы АСК. Оказалось, что удвоенная доза клопидогреля в подгруппе больных, перенесших чрескожные внутрикоронарные вмешательства (ЧКВ), оказывает статистически значимое положительное влияние на суммарный риск основных ишемических событий только в присутствии большей (из двух сравниваемых) дозы АСК. Данные о бесполезности удвоенной дозы клопидогреля на фоне стандартной (низкой) дозы АСК при ОКС свидетельствуют о целесообразности использования большей дозы АСК, особенно в данной клинической ситуации.

Примечательно, что использование высокой профилактической дозы АСК (300-325 мг/сут) не противоречит действующим рекомендациям по ЧКВ в части, касающейся коронарного стентирования.

Косвенным аргументом в пользу более высокой дозы АСК у больных ОКС следует признать и некоторые результаты исследования PLATO, в котором была предпринята попытка потеснить клопидогрель, безоговорочно входивший в недавние стандарты лечения ОКС. В качестве средства, призванного заманить клопидогрель в данное исследование, выбран новый антитромбоцитарный препарат тикагрелор. Основная конечная точка наблюдения в PLATO была комбинированной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В исследовании в целом суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и 11,7% у принимавших клопидогрель ($p<0,001$).

Парадоксом PLATO оказались региональные различия в сравнении эффективности тикагрелора и клопидогреля: преимущество тикагрелора перед клопидогрелем было сходным с результатами исследования в целом в таких региональных объединениях, как Азия/Австралия, Южная/Центральная Америка, Европа/Ближний Восток/Африка. На территории Северной Америки (в США и Канаде) тикагрелор не только не имел преимуществ перед клопидогрелем, но и заметно уступал последнему. Относительная частота событий основной конечной точки в сравниваемых группах в этой части света составила 11,9% в группе тикагрелора и 9,6% в группе клопидогреля ($p=0,05$). Этот факт, как и ожидалось, создал серьезные препятствия для одобрения тикагрелора в США. Наиболее вероятной причиной региональных различий результатов исследования оказалась связь с дозой АСК. Известно, что в США АСК значительно чаще назначается в дозе 325 мг/сут. Во многом на основании результатов CURRENT OASIS-7 было высказано и отчасти подтверждено

предположение, что применение высокой дозы АСК в сочетании с клопидогрелем оказалось эффективнее сочетания тикагрелора с такой же дозой, тогда как при комбинированном применении этих дезагрегантов с меньшими дозами АСК преимущество было на стороне тикагрелора.

Таким образом, данные недавних исследований с участием пациентов с ОКС не позволяют категорически отрицать необходимость применения высокой профилактической дозы АСК (300-325 мг/сут) в сочетании с другими антиагрегантами, прежде всего с клопидогрелем.

❓ Какие основные выводы можно сформулировать в отношении использования АСК на основании имеющихся сегодня данных?

— Эти выводы, в частности, звучали в ходе встречи экспертов Королевского медицинского общества Великобритании (г. Лондон, сентябрь, 2011 г.). Так, еще раз подтвержден вывод о том, что АСК (Аспирин) обладает доказанной эффективностью во вторичной профилактике у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у них ее применение является экономически оправданной жизненноспасающей стратегией. Что касается первичной профилактики сердечно-сосудистых событий, в том числе у здоровых лиц, то целесообразность, длительность приема и выбор дозы препарата АСК, должны определяться с учетом степени 10-летнего риска развития серьезных событий, наличия сопутствующих заболеваний и риска возникновения кровотечений. Длительный (пожизненный) прием АСК показан пациентам с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет выше 10%. Что касается риска развития побочных эффектов долгосрочной терапии АСК, прежде всего кровотечений, необходимо отметить, что риск развития геморрагических инсультов при этом намного (в 10 раз) ниже риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений — наиболее частого побочного эффекта применения АСК. Следует помнить, что риск развития кровотечений во многом зависит от наличия других факторов, в том числе модифицируемых (курения, повышенного артериального давления), и сопутствующих заболеваний (язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки), что в ряде ситуаций означает возможность уменьшения вероятности возникновения этих осложнений. Снизить риск развития кровотечений можно путем правильного отбора пациентов для длительной терапии Аспирином, применения ингибиторов протонной помпы и с помощью других мероприятий. В качестве дополнительного аргумента в пользу профилактического применения Аспирина эксперты рассматривают результаты метаанализов клинических исследований, которые свидетельствуют об эффективности указанного лекарственного средства в профилактике рака толстой кишки.

Несомненно, вопрос оптимальных доз Аспирина и в целом пользы его длительного применения в некоторых популяциях (например, у лиц пожилого возраста, больных с сахарным диабетом и периферическим атеросклерозом) требует более тщательного изучения и проведения специально спланированных рандомизированных исследований, результаты которых помогут усовершенствовать стратегию широкомасштабной кардиоваскулярной профилактики.

Підготувала **Наталья Очеретяная**

НОВИНИ МОЗ

18-19 травня у м. Ужгороді відбулася міжнародна школа «Карпатські читання»

Цей освітній проект започаткований Закарпатським обласним центром нейрохірургії та неврології, Ужгородським національним університетом, Всеукраїнською громадською організацією «Українська асоціація боротьби з інсультом» та МОЗ. Конференція відбувається в м. Ужгороді вже п'ятий рік поспіль.

Цього року програма школи передбачала розгляд питань лікування больових синдромів у неврології (центральної інсультної білі, головний біль напруги, відновлення верхньої кінцівки тощо).

У заходах узяли участь провідні неврологи України та закордонні спеціалісти. Формат школи передбачає проведення експертних дискусій, тренінгів для фахівців, майстер-класів. Щороку в рамках заходу відбуваються тематичні засідання школи доказової медицини, школи реабілітації, школи об'єктивної неврології, фахові освітні лекторії. Мультидисциплінарні та міждисциплінарні формати збагачують професійний досвід фахівців і відповідають сучасним принципам безперервної фахової освіти.

У рамках заходу відбулася прес-конференція з питань лікування та профілактики інсульту за участі представників Закарпатської облдержадміністрації та керівника Закарпатського обласного центру нейрохірургії та неврології В.І. Смоланки.

Однією з головних подій у низці проведених заходів у м. Ужгороді, покликаних привернути увагу до проблем інсульту, була акція «Виміряй свій тиск — скажи інсульту: НІ!», під час якої силами волонтерів був організований імпровізований лікарняний кабінет, де всі бажаючі мали змогу виміряти артеріальний тиск, рівень цукру в крові, визначити персональний ризик виникнення інсульту та поспілкуватися з фахівцями з питань профілактики хвороби.

Довідка

В Україні щорічно реєструють понад 120 тис. нових випадків інсульту. Приблизно у 50% осіб (1/3 — люди працездатного віку) після перенесеного інсульту спостерігається інвалідизація. Головним фактором розвитку інсульту є нелікована артеріальна гіпертензія, але, на жаль, багато людей не знають рівень свого артеріального тиску. В Україні артеріальну гіпертензію діагностовано в 11,5 млн людей.

Зусиллями Української асоціації боротьби з інсультом із 2006 р. у різних містах країни ініціюються акції, спрямовані на привернення уваги населення до проблем інсульту і розповсюдження факторів ризику виникнення серцево-судинних захворювань. Головною подією стане Національний день боротьби з інсультом, який відбудеться 29 жовтня 2012 р. у м. Києві.

У цьому році День боротьби з інсультом в Україні за рекомендаціями Всесвітньої організації боротьби з інсультом пройде під гаслом: «Я знаю 5 перших ознак інсульту».

Ознаки гострого інсульту

1. Раптова м'язова слабкість, оніміння чи поколювання в певних ділянках тіла (обличчя, руки, ноги).
2. Раптова сплутаність свідомості, порушення мови або несприйняття сказаного іншим мовцем.
3. Раптове порушення зору (одно- або двостороннє), подвоєння в очах.
4. Раптове виникнення труднощів під час пересування, запаморочення, порушення рівноваги чи координації.
5. Раптовий сильний головний біль, втрата свідомості.

Прес-служба МОЗ України

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я ІНФОРМАЦІЯ

АНОНС

Українська гастроентерологічна асоціація
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

V Гастроентерологічний тиждень

19-21 вересня, м. Дніпропетровськ

Місце проведення: Палац студентів (пл. Шевченка, 1).

Наукові напрями заходу

- Хвороби стравоходу
- Захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки
- Клінічна панкреатологія
- Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів
- Хронічні запальні захворювання кишечника
- Педіатрична гастроентерологія
- Хірургічне лікування хвороб органів травлення
- Організація спеціалізованої служби
- Стандартизація, автоматизація та ціноутворення в медицині

У дні роботи конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.

Оргкомітет

К.м.н. Н.Г. Гравіровська

Тел.: +380 (98) 828-45-47

E-mail: gastrodnep@ukrpost.ua; gastro.grav@gmail.com

К.м.н. В.І. Діденко

Тел.: +380 (67) 560-12-28

E-mail: vladdidenko@gmail.com

ПОСТРЕЛІЗ

Фахова дискусія з медичного права

26-28 квітня 2012 р. у м. Львові відбулася VI Всеукраїнська (V Міжнародна) науково-практична конференція з медичного права. Тематика заходу — «Медичне право України: теоретико-методологічні та практичні аспекти викладання медичного права» — була цікавою як для викладацького складу і студентів, так і для фахівців-практиків.

Організаторами конференції виступили Всеукраїнська громадська організація «Фундація медичного права та біоетики України», Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України, Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство юстиції України, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Київський університет права Національної академії наук України, Міжнародний фонд «Відродження», Проект USAID «Правова країна».

Учасники заходу мали можливість обмінятися досвідом і послухати презентації відомих експертів з медичного права різних країн, зокрема професорів С. Вольфмана (Ізраїль), В. Мамадова (Азербайджан), А. Мустафаєвої (Азербайджан), Й. Дангати (Великобританія), Ю. Бойка (РФ), О. Піщити (РФ), І. Дудка (РФ), Л. Пруділа (Чехія), Т. Сроки (Польща). Цікавими були доповіді вітчизняних фахівців, кандидатів юридичних наук І. Венедиктової, І. Сенюти, які досліджують медичне право, представляють науку і практику, а відтак, яскраво позиціонують свою державу на міжнародному рівні.

Схвальні оцінки отримала започаткована минулого року традиція проведення круглих столів, у рамках яких відбувається експертне обговорення вузькоспеціалізованих питань. Учасники нинішньої зустрічі мали можливість дискутувати в ході трьох подібних заходів: «Викладання курсу «Медичне право» для студентів, які навчаються за напрямом підготовки «Право», «Викладання курсу «Медичне право» в медичних закладах освіти на додипломному та післядипломному рівнях», «Викладання біоетики та прав людини у сфері охорони здоров'я в медичних і юридичних вищих навчальних закладах».

Медична спільнота і правники обговорювали викладання медичного права у медуніверситетах, ділилися досвідом, дебатували щодо наповнення курсу, викладацької кваліфікації. Професор Н. Бутусова (РФ) розповіла про ефективні методики викладання медичного права, професор Л. Тхабісімова (РФ) висвітлила окремі питання викладання медичного права в медичних вишах; О. Верлан-Кульшенко підсумувала досвід викладання медичного права у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук В. Синиця привернув увагу присутніх до напрацювань фахівців Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького у викладанні медичного права для студентів на додипломному рівні.

Пропозиції, коментарі, дискусії, презентаційні матеріали стали основою резолюції заходу, що містить основні положення щодо утвердження медичного права як навчальної дисципліни в національних медичних та юридичних вищих навчальних закладах і має на меті вплинути на державний освітнянський вектор.

За інформацією Фундації медичного права та біоетики України