

Первичная тромбопрофилактика: неизученные грани

В фармакотерапии аспирин занимает особое место: этот известнейший препарат широко применяется уже более 100 лет. Сначала его использовали преимущественно в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства, в последние десятилетия аспирин доказал неоспоримые преимущества в достоверном снижении риска сердечно-сосудистых осложнений и обусловленной ими смерти. 27 августа прошлого года в рамках ежегодного конгресса Европейского кардиологического общества (ESC) состоялся спутниковый симпозиум, посвященный аспирину как золотому стандарту антитромбоцитарной терапии. Ученые с мировым именем дискутировали о целесообразности первичной тромбопрофилактики аспирином в разных подгруппах больных, а также представили данные, свидетельствующие о дополнительных преимуществах длительного приема низкодозированного аспирина.

Volker Limmroth (Германия) рассказал, почему роль аспирина в качестве первичной тромбопрофилактики в новом руководстве ESC (2012) осталась спорной.

— Обновленные рекомендации, представленные в руководстве ESC (2012) по тромбопрофилактике у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, основаны на данных метаанализа, которые опубликованы в журнале *Lancet* в 2009 г. В метаанализ вошли результаты 6 рандомизированных клинических исследований (общее количество участников >95 тыс. человек), в которых сравнивали последствия длительного приема аспирина по сравнению с таковыми после применения плацебо у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования показали эффективность аспирина в снижении относительного риска нефатального инфаркта миокарда — на 12% в год.

Удалось также выявить определенное снижение риска развития ишемического инсульта у пациентов, длительно принимавших низкие дозы аспирина (хотя данные не были статистически достоверными). Вместе с тем настораживает увеличение риска массивных желудочно-кишечных кровотечений на 0,03% в год, а также геморрагического инсульта (статистически недостоверно) в группах приема аспирина. Кроме того, авторы метаанализа отметили отсутствие влияния активной профилактики с помощью аспирина на риск смерти. Исходя из полученных данных, в новом руководстве отмечено, что аспирин не следует назначать рутинно в качестве первичной профилактики в связи с риском тяжелых кровотечений. Как следует понимать эту фразу и каким должен быть алгоритм первичной тромбопрофилактики?

Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимо обратиться к результатам интересного исследования, которое было опубликовано J. LeLorier и соавт. в 2007 г. Ученые выявили, что практически все конечные точки, такие как коронарные события, коронарная смерть, смертность от всех причин, некоронарная смерть и сердечно-сосудистая смертность, достигнутые в авторитетных изолированных исследованиях, изучавших эффективность тромбопрофилактики аспирином (4S, WHS, CLIPS, PPP, HOT, TPT и др.), были лучше таковых в метаанализах, проведенных на основе данных этих же исследований. Так можно ли с уверенностью полагаться на результаты метаанализов и каковы причины таких расхождений с данными изолированных исследований?

Дело в том, что выборки пациентов в разных клинических исследованиях являются, как правило, гетерогенными, что невозможно объединить в метаанализе; зачастую в исследованиях разнятся конечные точки и методы подсчета результатов. Кроме того, не следует забывать, что доказательная сила исследований может существенно варьировать, например в связи с особенностями дизайна. При обобщении в метаанализе столь разных данных обычно стараются получить ответ на поставленный вопрос в масштабах популяции. Таким образом, приходим к выводу, что, действительно, рутинное проведение первичной тромбопрофилактики аспирином всем пациентам может способствовать достижению лишь умеренной пользы при некотором увеличении рисков. Однако в отдельных популяциях, как это было показано в соответствующих исследованиях, низкодозированный аспирин способствовал существенному снижению коронарных рисков и смертности, из чего следует вывод о необходимости определения целевых групп больных, которым показана первичная тромбопрофилактика, или индивидуализированного подхода к назначению аспирина с этой целью (N.C. Raju, 2012).

Каким же категориям больных необходимо назначение низкодозированного аспирина (Аспирин Кардио) для первичной профилактики коронарных событий? В одном из наиболее цитируемых исследований HOT было показано преимущество назначения аспирина пациентам без коронарных событий в анамнезе, у которых отмечаются высокие показатели креатинина в сыворотке (>1,3 мг/дл),

наличие сердечно-сосудистого риска или артериальной гипертензии (АГ). У таких больных показано снижение риска серьезных коронарных событий на 15%, инфаркта миокарда на 10% и не отмечалось увеличение риска геморрагического инсульта (A. Zanchetti, 2002). Кроме того, аспирин способствовал снижению риска крупных коронарных событий, инфаркта миокарда и ишемического инсульта у больных АГ и хронической почечной дисфункцией (M.J. Jardine, 2010).

В исследовании JPAD (Y. Saito, 2011) отмечено, что прием низкодозированного аспирина показал преимущество перед плацебо в уменьшении риска коронарных событий у пациентов с сахарным диабетом (СД) (наилучшие результаты были достигнуты в подгруппе лиц, контролировавших гликемию с помощью только диеты) и сниженной клубочковой фильтрацией у пациентов пожилого возраста. Таким образом, в указанных подгруппах больных Аспирин Кардио может назначаться для первичной тромбопрофилактики; применение препарата с этой целью в остальных подгруппах пациентов без наличия сердечно-сосудистой патологии в анамнезе не подтвердило эффективности. Также следует помнить, что низкодозированный аспирин не рекомендован к назначению лицам с почечной недостаточностью или наличием непереносимости ацетилсалициловой кислоты.

Существует ли возможность снижения желудочно-кишечного риска у пациентов, длительно принимающих аспирин? В исследованиях С. Moberg (2011) и R. Casado-Arroyo (2012) показано, что основными факторами риска развития массивных кровотечений при приеме антитромбоцитарной терапии являются назначение высоких доз аспирина, наличие пептической язвы в анамнезе и ее осложнений (гастроинтестинальных кровотечений), прием неселективных НПВП, пожилой возраст больных (>70 лет), инфицирование *H. pylori*. Согласно данным экспертов (F.H. Ng, 2010; R. Casado-Arroyo, 2012; A. Lanas, 2011), существенное уменьшение риска желудочно-кишечных кровотечений может быть достигнуто путем назначения низких доз аспирина (≤ 100 мг/сут), дополнительного приема гастропротекторов — ингибиторов протонной помпы (предпочтительно) либо мизопростола у пациентов высокого риска кровотечений или получающих терапию неселективными НПВП, эрадикации *H. pylori*.

John McNeil (Австралия) представил доклад, в котором рассказано о новых исследованиях, способных изменить существующие сегодня рекомендации по применению аспирина.

— На сегодняшний день незаменимая роль аспирина во вторичной профилактике коронарных событий остается бесспорной, в то время как соотношение пользы/риска первичной тромбопрофилактики подвергается постоянному обсуждению. В метаанализе АТТ (2009), который лежит в основе рекомендаций по тромбопрофилактике у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ESC, 2012), отмечено отсутствие убедительных доказательств целесообразности назначения аспирина с этой целью. В новом же метаанализе S.R. Seshasai и соавт. (2012), в который вошли три дополнительных исследования эффективности и безопасности данного препарата, назначаемого в целях первичной тромбопрофилактики, были получены весьма неожиданные данные: в подгруппе аспирина, помимо незначительного снижения риска коронарных событий и общей смертности по сравнению с группой плацебо, было отмечено снижение риска смерти от рака (5,3 против 5,9 случая на 1000 пациентов/год).

Как оказалось, ранее уже были представлены данные небольших исследований и отдельных клинических случаев, демонстрировавшие эффективность длительного приема аспирина в снижении риска онкопатологии. В 2010 г. в журнале *Lancet* P. Rothwell и соавт. опубликовали обобщенный анализ 7 таких исследований с участием 23 535 пациентов, в котором было показано достоверное снижение риска смерти от рака в период приема аспирина

($p=0,01$). Спустя 5 лет авторы провели дополнительный анализ, в котором определяли отдаленные исходы у наблюдаемых ранее больных (2012). Оказалось, что длительный прием низкодозированного аспирина ассоциировался с достоверным уменьшением риска аденокарцином, рака пищевода, поджелудочной железы и легких, а также метастазов; среди отдаленных эффектов было выявлено снижение риска рака простаты и желудка, а также колоректального рака. В настоящее время проводится несколько крупных исследований, в которых одной из конечных точек стало влияние аспирина на риск развития различных видов рака (J-FAPP, J-CAPP, ASCOLT, seAFood, CAPP-3); таким образом, вполне вероятно, что вскоре одним из основных показаний к пролонгированному приему аспирина станет не сердечно-сосудистая профилактика, а предотвращение рака.

Представляют интерес данные метаанализа A.D. Calvin и соавт. (2009), изучавших эффективность первичной тромбопрофилактики у пациентов с СД. Оказалось, что прием аспирина в этой подгруппе больных был менее эффективным в снижении риска инфаркта миокарда по сравнению с лицами без этой патологии (13 против 28%). Это стало причиной того, что в руководстве ESC-2012 пациенты с СД были исключены из когорты лиц, нуждающихся в приеме аспирина в качестве первичной профилактики коронарных событий. Однако по-прежнему осталось несколько невыясненных вопросов, а именно:

- вызвано ли снижение эффективности аспирина в этой когорте больных повышенным тромбообразованием у лиц с СД;
- требуется ли увеличение дозы препарата для улучшения эффекта;
- следует ли увеличить кратность приема аспирина для улучшения эффекта.

Ответы на эти вопросы, возможно, будут получены по завершению нового клинического исследования ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) с участием более 15 тыс. пациентов с СД.

Еще одним спорным моментом остается целесообразность назначения аспирина в целях тромбопрофилактики больным пожилого возраста. С одной стороны, такие пациенты входят в группу высокого риска сердечно-сосудистой патологии, инсульта, остеопороза, онкопатологии; с другой — пожилой возраст является фактором риска массивных желудочно-кишечных кровотечений, внутричерепных геморрагий и церебральных микрокровоизлияний. Мировая общественность с нетерпением ожидает завершения двух крупнейших клинических исследований ASPREE ($n=19\ 000$) и Japanese Primary Prevention Project ($n=14\ 466$), участниками которых стали лица пожилого и старческого возраста, имеющие или не имеющие факторы сердечно-сосудистого риска, которые в целях первичной и вторичной тромбопрофилактики принимают Аспирин Кардио либо плацебо.

Весьма ожидаемыми станут и результаты исследований ATACAS с участием 4600 больных, у которых оценивается эффективность и безопасность приема аспирина в периоперационном периоде при проведении оперативных вмешательств на сердечно-сосудистой системе, а также POISE-2, в котором оценивается риск инфаркта миокарда в периоперационном периоде у 10 тыс. больных возраста >45 лет.

Что касается вопроса о целесообразности первичной тромбопрофилактики, оставшегося пока что без ответа, вполне вероятно, что вскоре и эта дилемма будет разрешена. Недавно стартовало исследование ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), участниками которого стали 12 тыс. пациентов из 7 стран мира: мужчины возрастом >55 лет с наличием ≥ 3 факторов сердечно-сосудистого риска и женщины >60 лет с наличием 2-4 факторов сердечно-сосудистого риска, принимающие аспирин в дозе 100 мг/сут либо плацебо. Период наблюдения составит 5 лет, по окончании которого появится возможность оценить время до возникновения нефатальных инфаркта миокарда и инсульта, а также фатальных коронарных событий и смерти в группе Аспирин Кардио и плацебо.

Таким образом, продолжается поиск оптимальных решений для проведения тромбопрофилактики в различных когортах больных. В скором времени появятся данные, которые позволят оценить эффективность аспирина в достижении следующих целей: снижении вероятности развития рака, возможности улучшения эффективности антитромбоцитарной терапии у лиц с СД, оценить риски и преимущества такой терапии у лиц пожилого возраста и в периоперационном периоде, и, наконец, следует ли рутинно назначать аспирин в целях первичной тромбопрофилактики.

Подготовила Татьяна Спринян

