

## Аспирин:

новые горизонты профилактики  
кардиоваскулярных заболеваний

По материалам сателлитного симпозиума Bayer в рамках конгресса Европейского общества кардиологов, 1 сентября 2013 г., г. Амстердам, Нидерланды

Аспирину как золотому стандарту антитромбоцитарной терапии посвятил свое выступление профессор Гектор Буэно (кардиологическое отделение Университетской клиники «Грегорио Мараньон», г. Мадрид, Испания). Он отметил, что в настоящее время использование Аспирина в низких дозах с целью вторичной профилактики кардио- и цереброваскулярных событий рекомендуется ведущими национальными и международными руководствами.

Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration (АТТС, 2009), охвативший данные 19 288 пациентов – участников 15 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с длительностью лечения в среднем 1 мес, показал, что назначение Аспирина в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) позволило достоверно ( $p < 0,0001$ ) снизить частоту кардиоваскулярных событий на 38 случаев на каждые 1000 пролеченных пациентов. Среди 1000 больных острым ИМ прием Аспирина предотвращал 13 повторных нефатальных ИМ и 23 смерти от кардиоваскулярных причин, при этом статистически значимо ( $p < 0,02$ ) снижалась и частота инсультов – на 2 случая на каждые 1000 пациентов, получавших Аспирин.

Наиболее крупным РКИ, включенным в метаанализ АТТС, является исследование ISIS-2. В нем приняли участие 17 187 больных из 16 стран, период наблюдения составил 35 дней. Целью исследования было сравнение эффективности терапии Аспирином в кишечнорастворимой оболочке 160 мг/сут, стрептокиназой 1,5 млн ЕД/ч, а также комбинированной терапии этими препаратами. Больные, которым не назначали ни Аспирин, ни стрептокиназу, составили контрольную группу.

**Лечение Аспирином в кишечнорастворимой оболочке у пациентов с подозрением на острый ИМ приводило к уменьшению частоты развития нефатального повторного ИМ на 49%, инсульта на 46% (без увеличения риска геморрагического инсульта), сосудистой смертности на 23%. При этом эффективность Аспирина оказалась сопоставимой с таковой тромболитика стрептокиназой (смертность в течение 35 дней наблюдения снизилась по сравнению с контрольной группой на 25 и 23% соответственно) (рис. 1).**

Профессор Г. Буэно подчеркнул, что в исследовании ISIS-2 применялась кишечнорастворимая форма Аспирина – Аспирин Кардио. В отношении других форм ацетилсалициловой кислоты, в том числе буферных, растворимых и комбинированных с антацидом, доказательств улучшения выживаемости пациентов отсутствуют.

Хорошая переносимость длительной терапии Аспирином Кардио была подтверждена в двухлетнем проспективном исследовании с участием 2739 пациентов, из которых 1156 получали Аспирин в кишечнорастворимой оболочке, а 1570 были переведены с обычного (безоболочечного) Аспирина на Аспирин Кардио.

**Переход с обычной на кишечнорастворимую форму Аспирина обеспечил снижение частоты жалоб на изжогу на 79% и жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта в целом на 85% (рис. 2).**

Таким образом, Аспирин до настоящего времени сохраняет позиции золотого стандарта антитромбоцитарной терапии как при острых состояниях, так и в долгосрочной профилактике кардиоваскулярных заболеваний. Ответ на вопрос о том, смогут ли заменить Аспирин другие препараты этого класса, может быть получен только в надлежащим образом спланированных проспективных исследованиях, в которых следует оценивать не только эффективность, но также безопасность и фармакоэкономические показатели.

Профессор Фрик В.А. Верхойт (кардиологическое отделение Центра сердца, клиника Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, г. Амстердам, Нидерланды) рассмотрел место Аспирина в первичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний. По словам докладчика, метаанализ АТТС (2002), включивший 287 исследований и 135 тыс. пациентов, показал, что лечение низкими дозами Аспирина статистически достоверно снижает риск крупных коронарных событий (ИМ, внезапной коронарной смерти) у больных с наличием в анамнезе ИМ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, у пациентов с острым ИМ или острым инсультом, а также с другими факторами высокого кардиоваскулярного риска.

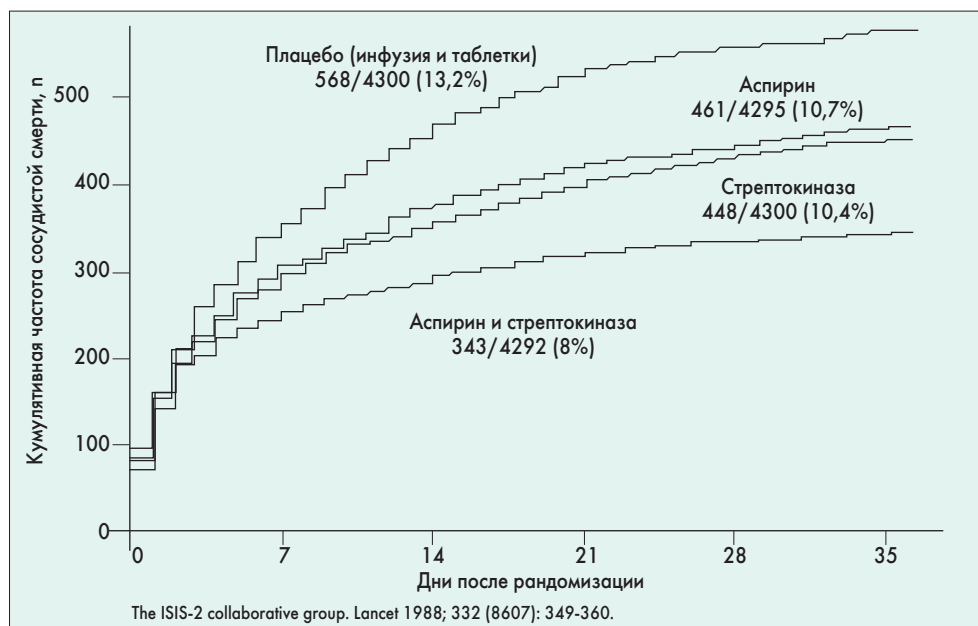


Рис. 1. Эффективность Аспирина Кардио в лечении острого инфаркта миокарда

**Важно, что по сравнению с другими доказанно эффективными стратегиями, применяющимися при остром ИМ, такими как первичное чрескожное коронарное вмешательство и тромболитиз, терапия Аспирином является наиболее фармакоэкономически выгодной.**

Доказательную базу эффективности Аспирина в первичной профилактике кардиоваскулярных событий сформировали 6 РКИ: BDT (1998), PHS (1989), HOT (1998), TPT (1998), PPP (2001) и WHS (2005).

По отдельности их результаты не позволяли сделать однозначный вывод, поэтому в 2006 г. Bartolucci и соавт. был проведен метаанализ исследований, охвативший около 100 тыс. пациентов с низким риском. Он показал, что по сравнению с плацебо или отсутствием лечения Аспирин в низких дозах позволяет значительно снизить риск развития ишемической болезни сердца, нефатального ИМ и всех кардиоваскулярных событий на 23% ( $p < 0,001$ ) с тенденцией к снижению риска инсульта, кардиоваскулярной и общей смертности.

В 2009 г. Waigent и соавт. был проведен крупнейший на сегодня метаанализ исследований профилактической эффективности низких доз Аспирина. В него вошли 6 вышеуказанных исследований по первичной профилактике и 16 исследований по вторичной профилактике. В результате был сделан вывод о безусловной эффективности длительного приема низкодозированного Аспирина у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, в то время как у больных с низким риском необходима индивидуальная оценка ожидаемой пользы и потенциального вреда.

Интересные результаты были получены при анализе отдельных подгрупп пациентов.

**Так, оказалось, что первичная профилактика Аспирином значительно эффективнее у некурящих по сравнению с курильщиками. У женщин Аспирин, назначаемый в рамках первичной профилактики, достоверно снижал риск инсульта, а у мужчин – риск больших коронарных событий.**

Эффективность первичной профилактики Аспирином в настоящее время продолжает изучаться в исследованиях ARRIVE, ASPREE, JPPD, ASCEND, ACCEPT-D и POISE-2. Общее количество пациентов, принимающих участие в этих исследованиях, превышает 70 тыс., а период наблюдения составляет от 1 до 7,5 лет.

В целом Аспирин является эффективным препаратом в первичной профилактике кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), прежде всего ИМ. Аспиринотерапия в рамках первичной профилактики ассоциируется с риском кровотечений, который коррелирует с ишемическим риском; тем не менее риск гастроинтестинальных кровотечений является модифицируемым. Таким образом, применение Аспирина в первичной профилактике должно быть индивидуализированным с учетом ишемического риска.

«Профилактика рака в кардиоваскулярных исследованиях Аспирина: вероятные биологические механизмы и влияние на профиль «польза/риск» – доклад с таким названием представил профессор Карло Патроно (Медицинская школа Католического университета г. Рима, Италия). Он отметил, что ежедневный прием низкодозового Аспирина сопровождается плейотропными благоприятными эффектами, в частности снижением риска развития некоторых злокачественных новообразований, что было продемонстрировано в ряде исследований.

P.M. Rothwell и соавт. выполнили метаанализ, целью которого было оценить влияние Аспирина на отдаленные показатели заболеваемости и смертности от колоректального рака (КРР). В метаанализ включали рандомизированные крупные (не менее 1000 пациентов) и продолжительные (не менее 2,5 лет) исследования, в которых препарат применялся для первичной либо вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний. Результаты показали, что Аспирин, принимаемый в дозе  $\geq 75$  мг/сут, снижает риск развития КРР на 24% и смертность от КРР на 34%. Наибольшую пользу получали пациенты, которые принимали Аспирин на протяжении  $\geq 5$  лет: в данной популяции риск развития КРР снижался на 32%. Важно, что низкие дозы Аспирина (75–300 мг/сут) снижали смертность от рака более выражено по сравнению с высокими (500–1500 мг/сут), при этом статистически значимое снижение смертности отмечено для всех злокачественных новообразований, КРР и рака пищевода, а показатели смертности от рака желудка и поджелудочной железы демонстрировали четкую тенденцию к снижению (P.M. Rothwell et al., 2011).

В метаанализе АТТС (2002) было продемонстрировано, что наибольшее снижение частоты кардиоваскулярных событий достигается при использовании Аспирина в дозе 75–150 мг/сут, а максимальное снижение риска КРР в метаанализе Rothwell и соавт. наблюдалось в случае приема Аспирина в дозе 75–300 мг/сут. Так какую же дозу препарата с учетом соотношения пользы и риска выбрать для длительной профилактики и кардиоваскулярных, и онкологических заболеваний?

**Ацетилювання тромбоцитарної ЦОГ-1, інгібування продукції ТХА<sub>2</sub> і зниження ризику судивних подій під впливом аспірина: ефект «насыщения» при використанні низьких доз**

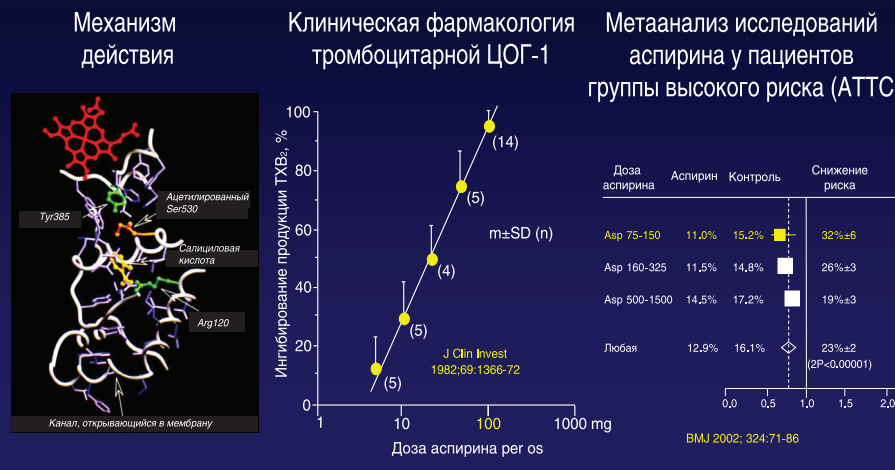


Рис. 3

**1982 г. итальянские ученые P. Patrignani, P. Filabozzi и C. Patrono при изучении дозозависимых эффектов аспирина установили, что полное ингибирование продукции тромбоксана B<sub>2</sub>, ответственное за антиагрегационный эффект, достигается при приеме препарата в дозе 100 мг. Учитывая эти данные, а также то, что в исследованиях прямые сравнения дозировок 75 и 100 мг не проводились, можно утверждать, что доза 100 мг/сут является более предпочтительной из этого диапазона с точки зрения прогнозируемой и достоверной эффективности, поскольку снижение дозы во многих случаях не позволяет достигнуть необходимого 100% ингибирования циклооксигеназы, а повышение дозировки не имеет смысла (так как доза 100 мг уже ингибирует синтез тромбоксана практически на 100%) (рис. 3).**

**Пятилетний риск сосудивных событий и больших кровотечений, основанный на исследованиях аспирина в первичной профилактике vs плацебо и гипотетическом снижении риска развития рака в зависимости от пола и возраста**

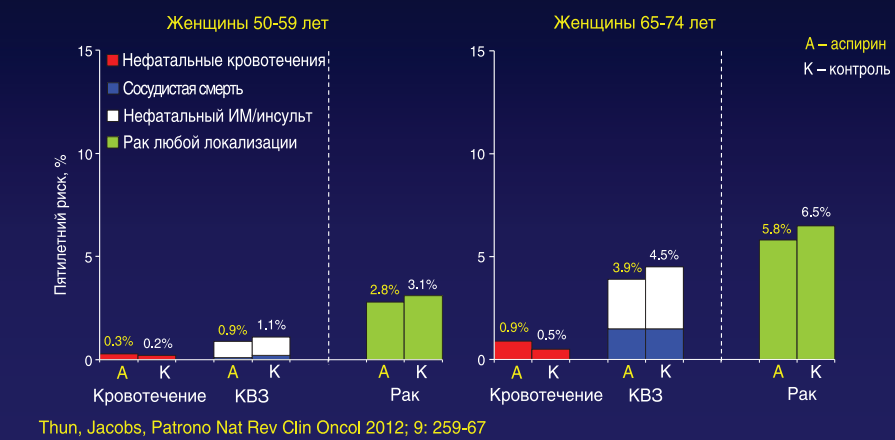


Рис. 4

**Пятилетний риск сосудивных событий и больших кровотечений, основанный на исследованиях аспирина в первичной профилактике vs плацебо и гипотетическом снижении риска развития рака в зависимости от пола и возраста**

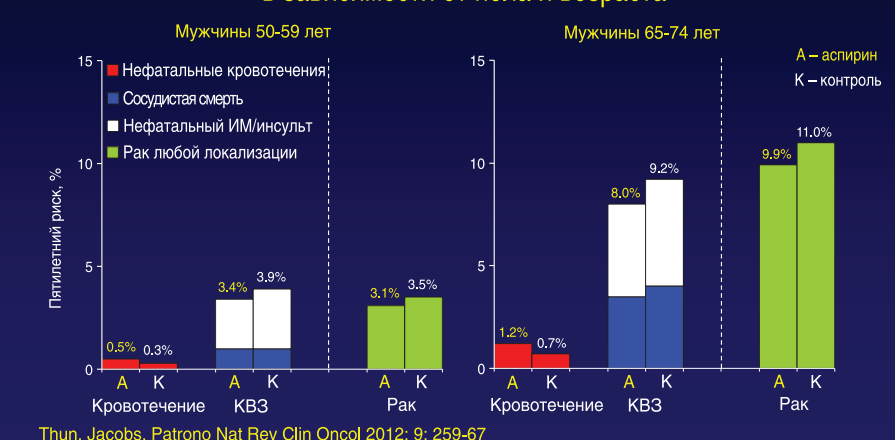


Рис. 5

Чтобы лучше изучить профиль «польза/риск» долгосрочного приема Аспирин в первичной профилактике, Thun и соавт. (2010) создали модель, позволяющую дополнительно рассчитать 5-летний риск кровотечений. В результате было показано, что в отношении онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний первичная профилактика выглядит перспективной как у мужчин, так и у женщин разных возрастных категорий, поскольку польза от лечения явно преобладает над небольшим увеличением риска кровотечений (рис. 4, 5).

Точные механизмы канцеропреventивного эффекта Аспирин в настоящее время изучаются. Потенциальные клеточные мишени низкодозового Аспирин, принимаемого ежедневно или через день, помимо тромбоцитов, включают мегакариоциты и протромбоциты, эпителиальные и стромальные клетки кишечника, тканевые макрофаги и др. Учитывая огромную социальную и экономическую значимость предупреждения онкопатологии, необходимо провести серию РКИ с целью проспективной оценки эффективности и безопасности низких доз Аспирин в качестве химиопрофилактического агента, назначаемого как в составе адьювантной терапии, так и с целью первичной профилактики.

Подготовил **Алексей Терещенко**

**НОВОСТИ**

**Новый гиполипидемический препарат, назначаемый на фоне статинотерапии, обеспечивает значительное снижение ЛПНП**

Препарат REGN727/SAR236553 представляет собой моноклональные антитела против PCSK9 – пропротеинконвертазы, принадлежащей к семейству протеинкиназы С. В организме человека PCSK9 играет важную роль в гомеостазе холестерина. PCSK9 связывается с доменом EGF-A рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-Р), что вызывает деградацию ЛПНП-Р. При уменьшении количества ЛПНП-Р снижается метаболизм ЛПНП, что приводит к гиперхолестеринемии. Связываясь с PCSK9, препарат REGN727/SAR236553 увеличивает количество доступных ЛПНП-Р и таким образом повышает клиренс ЛПНП.

В исследовании II фазы приняли участие 92 пациента с уровнями ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл, получавшие аторвастатин 10 мг/сут не менее 7 нед до включения. Пациентов рандомизировали на три группы для получения аторвастатина 80 мг/сут + REGN727/SAR236553 (I группа); аторвастатина 10 мг/сут + REGN727/SAR236553 (II группа) или аторвастатина 80 мг/сут + плацебо (контроль). Лечение продолжалось 8 нед. Препарат REGN727/SAR236553 назначался в виде подкожной инъекции 1 р / 2 нед.

Результаты показали значительное снижение ЛПНП у пациентов, получавших новый препарат: по прошествии 8 нед уровни ЛПНП в I, II и контрольной группах снизились соответственно на 73,2; 66,2 и 17,3% по сравнению с исходными ( $p < 0,001$  vs контроль). Целевого уровня ЛПНП  $< 100$  мг/дл достигли все пациенты, получавшие REGN727/SAR236553, и только 52% больных контрольной группы, уровня ЛПНП  $< 70$  мг/дл – 90 и 17% участников соответственно.

Авторы отмечают, что пациенты I и II групп, принимавшие соответственно 80 или 10 мг аторвастатина, по снижению ЛПНП статистически не различались. Это свидетельствует о том, что ЛПНП-снижающий эффект на фоне лечения REGN727/SAR236553 приближается к максимальному.

Как и в предыдущих исследованиях, терапия REGN727/SAR236553 сопровождалась снижением уровня липопротеина (а) примерно на треть. Это важный эффект препарата, так как высокий уровень ЛП (а) является фактором риска ИБС, атеросклероза, тромбоза и инсульта. Уровень ЛП (а) определяется генетически, поэтому такие факторы, как диета и физическая нагрузка, на него практически не влияют.

Переносимость REGN727/SAR236553 в исследовании была хорошей. Основными побочными эффектами были реакции в месте введения и, в редких случаях, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C. et al.

Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9

in primary hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012. DOI:10.1056/NEJMoa1201832. Доступно на:

<http://www.nejm.org>

**Правило 30% при лечении хронической болезни почек поставлено под сомнение**

В соответствии с рекомендациями Национального фонда почки США (NKF) за 2004 г. у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) до начала терапии ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) необходимо определить уровень креатинина в крови; лечение ИРАС у таких больных считается безопасным, если на фоне терапии уровень креатинина увеличивается не более чем на 30%, а превышение данного порогового значения является показанием к уменьшению дозы или отмене ИРАС (так называемое правило 30%). Тем не менее эта рекомендация основана на результатах ранних исследований, в которых использовалась монотерапия ИРАС в средних дозах для достижения среднего артериального давления (АД) 100 мм рт. ст., и данный уровень АД поддерживался не более 2 мес от начала приема ИРАС. Впоследствии подходы к лечению пациентов с ХБП изменились – снизился целевой уровень АД, к целям терапии добавились протеинурия, чаще стали применяться комбинации антигипертензивных средств.

Чтобы проверить целесообразность использования правила 30%, американские ученые провели небольшое исследование с участием 48 пожилых больных ХБП, большинство из которых также имели сахарный диабет, артериальную гипертензию (АГ) и протеинурию. Пациенты получали индивидуализированную терапию несколькими и/или назначаемыми в высоких дозах ИРАС и диуретиками; лечение подбиралось индивидуально для снижения систолического АД  $< 125$  мм рт. ст. и уменьшения экскреции белка с мочой  $< 30$  мг/дл. До включения 77% пациентов уже получали ИРАС в монотерапии, при этом вышеуказанные цели лечения не достигались.

В первый год терапии дозы ИРАС при повышении креатинина на  $> 30\%$  (41% пациентов) не снижали. По количеству и типу принимаемых ИРАС группы больных с увеличением креатинина менее и более чем на 30% от исходного не различались.

После достижения пика повышения креатинина долгосрочное падение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) составило  $-0,52$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе « $> 30\%$ » vs  $-1,39$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе « $< 30\%$ ». После поправки на пол, возраст, расовую принадлежность и исходную рСКФ статистически значимые различия по снижению рСКФ между группами отсутствовали ( $p = 0,228$ ). Группы « $> 30\%$ » и « $< 30\%$ » также не различались по времени до снижения рСКФ на 20% по сравнению с исходной и до развития терминальной стадии болезни почек. Признаков, указывающих на развитие стеноза почечной артерии, не наблюдалось ни у одного пациента.

Авторы отмечают, что в случае следования правилу 30% препараты группы ИРАС рано или поздно пришлось бы отменить всем пациентам, принявшим участие в исследовании. В то же время отмена ИРАС, очевидно, привела бы к ухудшению контроля АД и повышению протеинурии, что, в свою очередь, неблагоприятным образом сказалось бы на течении ХБП.

Hirsch S., Hirsch J., Bhatt U. et al. Tolerating Increases in the Serum Creatinine following Aggressive Treatment of Chronic

Kidney Disease, Hypertension and Proteinuria: Pre-Renal Success. Am J Nephrol 2012; 36: 430-437

(DOI: 10.1159/000343453)

**Ингаляционный простаглицлин является фармакоэкономически выгодной альтернативой оксиду азота**

В настоящее время стандартной терапией пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) является ингаляционный оксид азота (iNO). Тем не менее этот препарат вследствие очень высокой стоимости недоступен многим пациентам.

На конгрессе CHEST 2012, организованном Американской коллегией торакальных врачей (ACCP), были представлены результаты исследования, продемонстрировавшие высокую эффективность ингаляционного аэрозоля простаглицлина (эпопростенола) у пациентов с тяжелой ЛАГ и рефрактерной гипоксемией.

Авторы наблюдали 25 пациентов, получавших ингаляции эпопростенола на протяжении 7 мес. У 84% из 19 пациентов с рефрактерной гипоксемией повысилось парциальное давление кислорода в крови, а у 33% из 6 больных ЛАГ значительно снизилось легочное АД и/или повысился сердечный индекс. Побочные эффекты не регистрировались.

В учреждении, в котором проводилось исследование, затраты на лечение iNO составляют 117 долл./ч, в то время как доза эпопростенола стоит 75 долларов и ее хватает на 8 ч. Кроме того, назначение ингаляционного простаглицлина не требует наличия дорогостоящих и сложных в применении устройств, с помощью которых вводится iNO. По данным авторов, применение эпопростенола вместо iNO позволило сэкономить 10 318 долларов на каждого пациента.

CHEST 2012. American College of Chest Physicians Annual Meeting. Абстракт 2249,

представлен 24 октября 2012 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**