

ИДЕАЛЬНАЯ ДОЗА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАРДИОЛОГИИ — ПОИСК ЗАВЕРШЕН?

Аверков О.В.

ГКБ №15 им. О.М.Филатова, Москва

К настоящему времени общепризнано, что применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) при различных проявлениях атеросклероза существенно снижает риск сердечной смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта. Несмотря на выдающиеся достижения липидснижающей терапии и вмешательств в систему ренин-ангиотензин, АСК остается наиболее часто используемым медикаментозным средством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Суточная доза АСК в исследованиях, продемонстрировавших подобное снижение риска, колебалась от 50 до 1500 мг препарата в сутки. Исходя из соображений переносимости и безопасности, уже достаточно давно рекомендуемые с целью профилактики осложнений атеротромбоза ежедневные дозы АСК, как правило, не превышают 325 мг в сутки. Несмотря на наличие верхней границы, обозначенной выше, рекомендуемые профилактические дозы АСК различаются в 5–6 раз, а оптимальная доза препарата в этих пределах остается предметом споров и мишенью для клинических исследований. В последние годы наметилось отчетливое противопоставление так называемых малых и высоких профилактических доз АСК, нашедшее отражение в результатах исследований и в рекомендательных документах. С чем связано применение различных доз АСК и насколько оправдан поиск идеальной дозы препарата для длительного применения?

“Географические” предпосылки для существования различных профилактических доз ацетилсалициловой кислоты

Возможности по использованию тех или иных профилактических доз АСК во многом определяются содержанием действующего вещества в одной таблетке доступной лекарственной формы. В англоязычной системе мер один аптекарский гран равен 64,799 мг (т. е. около 65 мг). Отправной единицей измерения дозы АСК в Великобритании и Северной Америке являются 5 гран или 325 мг — одна из наиболее распространенных и изученных доз препарата в США. Распространенность этой дозы определяется еще и тем, что она может быть применена с обезболивающей и/или противовоспалительной целью. Именно от этой величины происходят две других неоднократно оцененных дозировки АСК: 162,5 и 81 мг, равные соответственно $\frac{1}{2}$ и $\frac{1}{4}$ от 325 мг. Дозы в 81, 162 и 325 мг можно условно назвать американскими. Наиболее популярными в Европе профилактическими дозами АСК являются 100 мг и так называемая “скандинавская” доза — 75 мг в одной таблетке. В ряде исследований изучались

дозы препарата, равные $\frac{1}{2}$ первой из этих доз (50 мг) и удвоенной второй (150 мг). В России до внедрения европейских доз наиболее распространенной профилактической дозой были 125 мг АСК, равные $\frac{1}{4}$ таблетки весом в 500 мг. Эта доза АСК, в силу низкой стоимости, и до настоящего времени остается основной в большинстве стационаров системы отечественного практического здравоохранения

Источники информации об оптимальных (минимальных эффективных) дозах ацетилсалициловой кислоты

Вполне очевидно, что лучшим методом выявления минимальной эффективной дозы АСК могли бы быть специально организованные рандомизированные исследования по сравнению частоты клинических ишемических и геморрагических событий при использовании различных доз АСК. К сожалению, количество таких исследований немногочисленно, а особенности их замысла и реализации — прежде всего, небольшая группа больных и открытый (без ослепления и плацебо) характер сравнения в большинстве из них — заставляют с осторожностью относиться к полученным в них результатам.

Чаще всего основанием для принятия решения о минимальной эффективной дозе АСК при том или ином клиническом состоянии становятся результаты определенного исследования, в котором конкретная доза препарата сравнивалась с плацебо и оказалась способной снижать риск ишемических событий.

Иногда к заключению о большей эффективности и/или безопасности различных профилактических доз АСК приходят на основании результатов ретроспективного анализа данных исследований, посвященных оценке других лекарств, в которых использование АСК было обязательным, но доза препарата в рамках разрешенных пределов выбиралась лечащим врачом больного.

Зависят ли от суточной дозы антитромбоцитарные и клинические эффекты ацетилсалициловой кислоты?

Лабораторные данные

Краткосрочные эффекты. В исследовании, оценивавшем острый эффект АСК в дозах 40 мг, 100 мг, 300 мг и 500 мг, подавление функции тромбоцитов через 2 часа после приема препарата было наименьшим при использовании 40 мг, несколько большим — при оценке 100 мг. Две последние дозы АСК (300 и 500 мг) показали одинаковое и максимальное для данного исследования подавление функции тромбоцитов, т. е. для получения быстрого подавления тром-

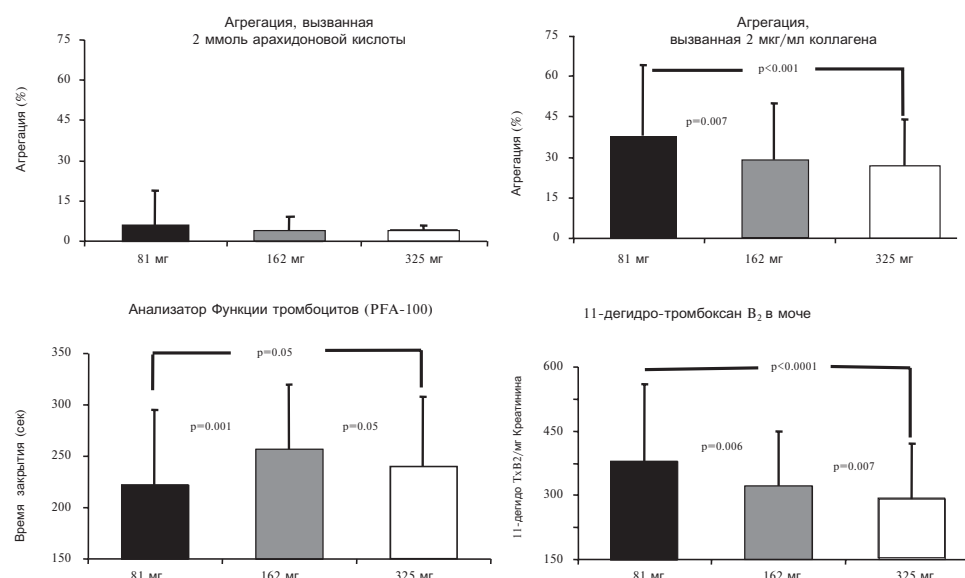


Рис. 1. Активность тромбоцитов, оцененная различными способами, при применении трех профилактических доз АСК у больных со стабильной коронарной болезнью сердца (Gurbel PA et al. Circulation. 2007;115:3156-3164).

боцитарной активности нет смысла использовать дозу выше 300 мг [1]. Исходя из лабораторных данных, считается, что для необходимого снижения активности тромбоцитов с помощью регулярного приема АСК достаточно 30 мг препарата в сутки. Однако прием очень низких доз АСК (0,45 мг на кг массы тела в день, что как раз равно 30 мг при средней массе тела взрослого) дает необходимое снижение продукции тромбоксана A_2 только на 10-й день [2]. В очередном исследовании на здоровых добровольцах разжевывание таблеток, содержащих 81, 162 и 325 мг АСК, вело к одинаковому подавлению продукции тромбоксана A_2 , но максимальное снижение этого показателя уже через 15 минут после приема препарата было достигнуто только при применении доз в 162 и 325 мг [3]. Результаты этого и некоторых других исследований позволили утверждать, что для быстрого достижения максимального эффекта АСК при первом приеме препарата следует принять не менее 162 мг (разжевать или растворить и проглотить).

Эффекты длительного использования АСК. Исходя из необратимой инактивации циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов путем воздействия АСК, считается, что антитромбоцитарное действие препарата накапливается. После достижения полной блокады ЦОГ-1 для ее подавления во вновь образовавшихся между приемами двух доз АСК тромбоцитах (примерно 10% от общего числа циркулирующих клеток в день) требуются минимальные дозы АСК. Исходя из этого, показано, что регулярный прием 30 мг АСК в день может полностью ингибировать продукцию тромбоксана A_2 у здоровых добровольцев [4]. У больных со стабильным течением стенокардии и повышенной продукцией тромбоксана A_2 прием 50 мг АСК

в сутки приводил к нормализации продукции тромбоксана и предотвращал его выброс при индуцированной ишемии [5, 6]. Есть не очень убедительные указания на то, что прием АСК в дозе 100 мг 1 раз в два дня, тоже подавляет функцию тромбоцитов [7]. Интересны результаты сравнения многочисленных лабораторных эффектов уже упомянутых американских доз АСК (81, 162 и 325 мг в сутки в течение 4 недель) у больных со стабильным течением ИБС в хорошо организованном двойном слепом перекрестном исследовании [8]. В нем показано сходное подавление агрегации тромбоцитов, вызванной разными концентрациями арахидоновой кислоты. Однако использование других методов оценки активности тромбоцитов, включая анализатор функции тромбоцитов (PFA-100), агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном и аденозиндифосфатом, а также продукцию дигидротромбоксана B_2 с мочой выявило отчетливое дозозависимое влияние АСК на эти показатели активности тромбоцитов (рис.1).

Клинические данные

Вполне очевидно, что лучшим методом выявления минимальной эффективной дозы АСК следует считать специально организованные рандомизированные исследования по сравнению частоты клинических ишемических и крупных геморрагических событий при использовании различных доз АСК. Число таких исследований невелико, а небольшое число больных и открытый (без ослепления и плацебо) характер сравнения заставляют сдержанно относиться к полученным в них результатам. Тем не менее, к настоящему времени в исследования по сравнению клинической эффективности различных доз АСК включено около 35000 больных. В качестве критериев

Таблица 1

Проспективные исследования по сравнению влияния различных доз ацетилсалициловой кислоты на клинические исходы

Исследование, год публикации	Больные	Наблюдение	Клинические конечные точки	Дозы АСК	N	Частота клинических событий (%)
Farrelli соавт. 1991	ТИА или небольшой инсульт	4 года	Сосудистая смерть, ИМ или большой инсульт	плацебо 300 мг/д 600 мг 2 р/д	814 806 815	22,9 20,1 19,9
DUTCH –TIA, 1991	ТИА или небольшой инсульт	2,6 года	Сосудистая смерть, ИМ или инсульт	30 мг/д 283 мг/д	1555 1576	14,7 15,2
Taylor и соавт. 1999	Плановая эндалтерэктомия	3 месяца	Смерть, ИМ или инсульт	81 мг/д 325 мг/д 325 мг 2 р/д 650 мг 2 р/д	709 708 715 717	6,2 8,4 (p=0,03)
Hoffman и Forester, 1991	После ИМ	2 года	Смерть/повторный ИМ	30 мг/д 60 мг/д 1000 мг/д	179 245 277	7,3*/6,7 8,7*/8,2 11,2/15,9
Husted и соавт. 1989	Острый ИМ	3 месяца	Сердечная смерть или несмертельный ИМ	Плацебо 100 мг/д 1000 мг/д	97 99 97	20,6 15,1 23,7
Lee и соавт. 1990	ТИА или ишемический инсульт	24 мес	ТИА, смертельные и несмертельные мозговые события или ИМ	100 мг/д 300 мг/д	145 138	7,5 10,8
Minagi соавт. 1995	Периферическая ангиопластика	24 мес	Смерть	100 мг/д 1000 мг/д	109 107	12,3 13,4
O'Connor и соавт., 1996	Острый ИМ с тромбозом	В больнице	Смерть	81 мг/д 325 мг/д	79 83	1,3 4,8
CURRENT-OASIS7, 2010	ОКС	30 дней	Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	75-100 мг/д 300-325 мг/д	12579 12507	4,4 4,2

Примечание: * – частота ИМ статистически значимо ниже в объединенной группе меньших доз (p<0,01).

включения в эти исследования фигурирует большинство известных показаний к назначению препарата (табл.1): острые коронарные синдромы, острый ИМ и ИМ в прошлом, транзиторные ишемические атаки (ТИА) и ишемический инсульт, каротидная эндалтерэктомия и ангиопластика периферических артерий.

Сравнение клинических эффектов различных доз АСК, используемых для профилактики атеротромботических осложнений, выполнено достаточно давно в нескольких сравнительно небольших рандомизированных исследованиях у больных неврологического профиля. В исследовании Соединенного Королевства по ТИА (United Kingdom-TIA – UK-TIA) не отмечено статистически значимых различий в эффективности 300 и 1200 мг АСК в сутки, а обе дозы не имели преимуществ перед плацебо [9]. В более крупном исследовании, включавшем 3131 больного после ТИА или небольшого ишемического инсульта, доза АСК 30 мг в день по частоте неблагоприятных событий не уступала дозе в 283 мг в день. Отношение рисков для меньшей дозы составило 0,91 (95%-й доверительный интервал от 0,76 до 1,09) [10]. В результатах исследования

Ацетилсалициловой кислоты при Каротидной Эндалтерэктомии (ASA and Carotid Endarterectomy – ACE) сообщалось, что риск суммы таких событий как инсульт, ИМ и смерть за 3 месяца наблюдения был значительно ниже у тех больных, кто был рандомизирован к приему 81 или 325 мг в день при сравнении с теми, кто получал 650 или 1300 мг: 6,2% и 8,4%, соответственно, p=0,03 [11]. В небольшом исследовании, включавшем больных с ТИА, обратимым ишемическим неврологическим дефицитом и ишемическим инсультом, сравнение доз АСК в 100 и 300 мг в день не выявило статистически значимых различий по частоте развившихся за 2 года ТИА, смертельных и несмертельных инсультов и ИМ, хотя частота этих событий в группе меньшей дозы АСК выглядит более привлекательной: 7,5% против 10,2% у больных, получавших 300 мг АСК в день [12].

У больных, перенесших ИМ (n=701), в специально организованном исследовании сравнивалась эффективность приема 30, 60 и 600 мг АСК в сутки. Частота рецидивов инфаркта за 3 месяца наблюдения была статистически значимо ниже у получавших меньшие дозы АСК: 7,3% в группе 30 мг в день, 8,7%

Таблица 2

**Результаты сравнения доз аспирина в исследовании
CURRENT-OASIS7: основные события и кровотечения [16]**

События	Аспирин 75-100 мг	Аспирин 300-325 мг	Отношение рисков (95% ДИ)
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ, и инсульт (n=25087)	4.4	4.2	0.96 (0.85-1.08)
Больные с ЧКВ (n=17 232)	4.2	4.1	0.98 (0.84-1.13)
Больные без ЧКВ (n=7855)	4.7	4.4	0.92 (0.75-1.14)
Тромбоз стента	2.1	1.9	0.91 (0.73-1.12)
Крупные кровотечения по TIMI	1.4	1.6	1.09 (0.89-1.34)
Крупные кровотечения по классификации CURRENT	2.3	2.3	0.99 (0.84-1.17)
Тяжелые кровотечения по классификации CURRENT	1.7	1.7	1.00 (0.83-1.21)

в группе 60 мг в день против 11,2% в группе 1000 мг в день — $p < 0,01$ [13]. Отчетливая, хотя и статистически незначимая, тенденция в пользу меньших доз АСК была отмечена в этом исследовании на уровне частоты сердечных смертей: 6,7%; 8,2% и 15,9% в группах 30, 60 и 1000 мг АСК, соответственно. Сходная и внешне очень убедительная разница в частоте смертельных исходов в период госпитализации была отмечена при сравнении приема 81 и 325 мг АСК в день у больных с острым ИМ, получавших тромболитическую терапию: 1,3% у 79 больных, получавших 81 мг АСК в день и 4,8% — у 83 больных, получавших 325 мг АСК в день [14]. В другом исследовании больных с острым ИМ (n=293) при сравнении плацебо, 100 мг и 1000 мг АСК в день частота суммы смертельных исходов и рецидива ИМ за 3 месяца составила 20,6%; 15,1% и 23,7%, соответственно (различия между группами статистически незначимы).

У больных, получавших 100 мг или 1000 мг АСК в день в течение 24 месяцев после ангиопластики периферических артерий, частота смертельных исходов составила 12,3% и 13,4%, соответственно [15].

Все вышеперечисленные исследования по сравнению различных доз АСК выполнены достаточно давно — в период, когда другие современные методы профилактики сердечно-сосудистых событий были практически недоступны. Замысел и реализация большинства этих исследований далеки от требований доказательной медицины. Тем не менее, представленные в табл.1 исследования по сравнению клинической эффективности различных доз АСК, в большинстве своем не выявили преимуществ каких-либо доз, хотя в целом имелась отчетливая тенденция в пользу меньших доз АСК.

Единственным, по настоящему крупным, исследованием по сравнению доз АСК является исследование CURRENT OASIS-7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose

Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions — Применение оптимальной нагрузочной дозы клопидогреля для уменьшения повторных событий /Оптимальная антитромбоцитарная стратегия для вмешательств), основные данные которого опубликованы в 2010 году [16]. Результаты исследования CURRENT OASIS-7 посвящены в основной своей части (n=25087) проверке гипотезы о превосходстве высокой дозы клопидогреля (600 мг нагрузочная доза с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Кроме того, в этом исследовании была предпринята попытка разрешить давно существующий спор об эффективности и безопасности различных доз АСК у больных ОКС. В связи с этим, в CURRENT OASIS-7 рандомизировано, но открыто сравнивались два подхода к использованию АСК — в обычных, рекомендуемых (75-100 мг) и более высоких (300-325 мг) дозах [17].

Результаты второй части исследования CURRENT, посвященные открытому сравнению двух доз АСК, на первый взгляд, однозначны и указывают на нецелесообразность использования большей дозы: в исследовании не было обнаружено статистически значимых различий по эффективности или по частоте кровотечений при применении АСК в дозах 75-100 мг и 300-325 мг (табл.3). С другой стороны, большая доза была ничем не хуже рекомендуемой. Более того, при беглом взгляде на табл.3 обращает внимание стойкая тенденция к меньшему числу неблагоприятных исходов именно в группе большей дозы, равно как и число случаев повторной ишемии миокарда ($p=0,02$).

Минимальная эффективная доза АСК в клинических исследованиях по оценке ее эффективности

В плацебо — контролируемых исследованиях эффективность АСК, как антитромботического сред-

ства, показана при ее длительном использовании в дозах от 50 до 100 мг в сутки, хотя имеются указания на то, что АСК может быть эффективной и в меньших дозах, например 30 мг в сутки [18, 19]. Аспирин в дозе 75 мг в сутки был эффективен в снижении риска объединенной конечной точки (острый ИМ или смерть) у больных нестабильной [20] и стабильной стенокардией [21]. Применение этой суточной дозы снижало риск инсульта или смерти у больных с ТИА [22] и риск послеоперационного инсульта у больных, подвергнутых каротидной эндартерэктомии [23]. Интересно, что все четыре вышеперечисленных исследования с дозой АСК, равной 75 мг, имеют отчетливые шведские корни, подтверждая ее “скандинавское” происхождение. Во втором Европейском Исследовании по предотвращению инсульта (European Stroke Prevention Study – ESPS 2) применение АСК в дозе 25 мг 2 раза в день снижало риск развития инсульта и объединенной конечной точки (инсульт или смерть) у больных с ТИА или инсультом [24]. Кроме того, в Европейском совместном исследовании низкой дозы аспирина при истинной полицитемии (European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia vera – ECLAP) АСК в дозе 100 мг в день была эффективна в снижении риска тромботических осложнений у больных с истинной полицитемией, имеющих число тромбоцитов, существенно превышающее нормальные значения [25]. Наименьшая эффективная доза для этих состояний представлена в табл.3.

Из представленной таблицы видно, что для целого ряда заболеваний, прежде всего острых синдромов (ИМ и инсульт), минимальная эффективная доза

АСК, оцененная в клинических исследованиях, превышает 100 мг. Речь идет о больных с острым ИМ и острым инсультом, у которых рекомендуется использовать дозу 160 мг АСК в сутки, а также о фибрилляции предсердий, где оптимальной дозой АСК принято считать 325 мг в сутки. Меньшие дозы препарата в этих клинических ситуациях либо не изучались, либо не продемонстрировали ожидаемой эффективности. Этот список следует дополнить больными после шунтирующих операции на коронарных артериях, у которых в качестве средства профилактики ишемических событий изучались и продемонстрировали эффективность дозы АСК от 100 до 325 мг в сутки.

Ретроспективное сравнение эффективности и безопасности доз АСК в крупных клинических исследованиях

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

Так в исследовании BRAVO (Blockade of the Glycoprotein IIb/IIIa Receptor to Avoid Vascular Occlusion – блокада гликопротеинового рецептора IIb/IIIa для предотвращения закупорки сосуда) у 9190 больных с сосудистыми заболеваниями изучалась эффективность двух доз лотарофибана в сравнении с плацебо [26]. Все больные получали АСК в суточной

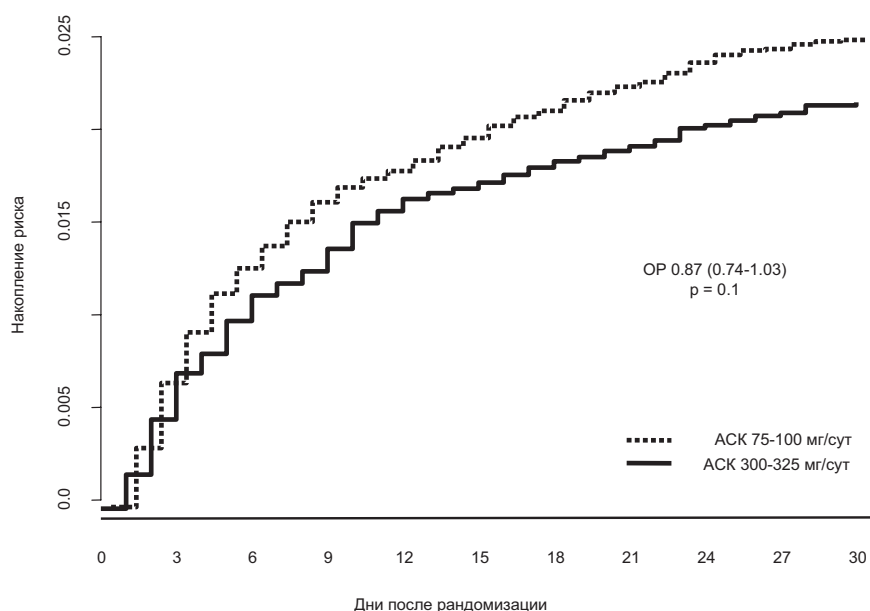


Рис. 2. Общая смертность при сравнении доз ацетилсалициловой кислоты у больных с острым коронарным синдромом в исследовании CURRENT-OASIS7. ОР – относительный риск для группы больных, получавших АСК в дозе 300-325 мг/сут.

Таблица 3
Минимальная клинически эффективная
суточная доза АСК при различных состояниях

Состояние	Минимальная эффективная доза
Хроническая стабильная стенокардия	75 мг
Истинная полицитемия	100 мг
Нестабильная стенокардия	75 мг
Острый ИМ	160 мг
ТИА и ишемический инсульт	50 мг
Тяжелый стеноз сонной артерии	75 мг
Острый ишемический инсульт	160 мг
Фибрилляция предсердий	325 мг

Примечание: минимальная эффективная доза — ежедневная доза АСК, для которой имеются доказательства эффективности, полученные в рандомизированном исследовании.

дозе от 75 до 325 мг в день. Среди тех, кто получал плацебо лотарофибана 2410 лечились АСК в дозе от 75 до 162 мг в день, а 2179 больных получали дозу АСК, превышающую 162 мг в день. Через год наблюдения частота неблагоприятных ишемических событий в сформированных ретроспективно подгруппах была близкой, но с тенденцией к меньшему числу этих событий в группе меньшей дозы АСК.

В объединенном анализе исследований GUSTO IIb и PURSUIT (n=20521) дозы АСК менее 150 мг в день были связаны с тенденцией к меньшей частоте основных ишемических событий (ИМ, инсульт и смерть) за 6 месяцев наблюдения [27].

Чаще всего в качестве аргумента в пользу меньших доз АСК упоминаются данные исследований CHARISMA и CURE. В последнем (CURE: Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events — Клопидогрель при Нестабильной стенокардии для предотвращения Повторных Событий) 12562 больных с ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ были рандомизированы к лечению клопидогрелем или плацебо в дополнение к регулярному приему АСК в дозе от 75 до 325 мг в сутки. Задним числом больные были разделены на три группы: получавших АСК в дозах 75-100 мг, 101-199 мг и 200-325 мг в сутки. Частота ишемических событий за 9 месяцев наблюдения составила 10,5%, 9,8% и 13,6% в каждой из групп, соответственно [28]. Тенденция была статистически значимой ($p=0,002$). Еще более отчетливой была связь с частотой крупных кровотечений ($p<0,001$): 1,9% у больных, получавших АСК в дозе 75-100 мг, 2,8% — в группе АСК от 101 до 200 мг в сутки и 3,7% — в группе больных, получавших АСК в дозе 201-325 мг в день.

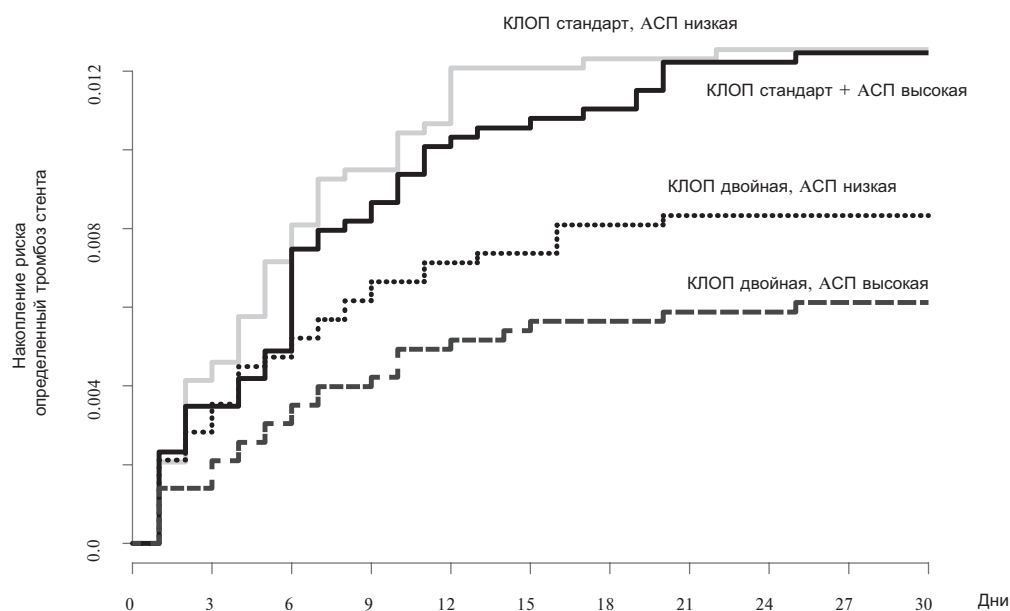
Ретроспективный анализ, используемый при получении этих данных, сказавшихся даже на содержании рекомендательных документов (исследование CURE), с точки зрения доказательной

медицины остается достаточно спорным. В этой ситуации трудно учесть все факторы, повлиявшие на выбор дозы АСК. При подобном анализе крайне велика вероятность сравнения не эффектов различных доз АСК, а сравнения значений для прогноза суммы неких факторов, исходно предопределивших выбор дозы АСК. Среди них могут оказаться сопутствующие болезни, традиции в подходах к лечению учреждения и даже целой страны и другие, трудно выявляемые, особенности больного и лечения, способные независимо повлиять на течение болезни и вероятность развития ишемических и геморрагических событий. Современной кардиологии известны примеры, когда крайне обнадеживающие данные, полученные ретроспективно, при проверке их в рандомизированных исследованиях производили противоположный результат. Самым ярким примером является заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе.

Точно также результаты с ретроспективным анализом данных исследования CURE о предпочтительности меньших доз АСК из-за их большей безопасности полностью опровергаются данными исследования CURRENT- OASIS7 (см. выше), в котором частота крупных кровотечений в сравниваемых группах была практически идентичной. Примечательно, что оба анализа выполнены одним и тем же исследовательским коллективом с интервалом в 10 лет, но один из них является ретроспективным, а другой отражает результаты специально спланированного рандомизированного сравнения.

Разумеется, что современные способы ретроспективной обработки данных позволяют сделать некоторые поправки, позволяющие в наблюдательных исследованиях хотя бы отчасти отделить эффект препарата от влияния других факторов, в том числе и эффекта отбора. В исследовании CURE подобные поправки не оказали влияния на результаты сравнения эффективности и безопасности доз АСК. Анализ с поправками (adjustments) объединенных данных исследований GUSTO IIb и PURSUIT показал, что дозы АСК выше 150 мг были связаны с меньшей частотой ИМ, большей частотой инсульта и не влияли на смертность [27]. В исследовании BRAVO [26] многофакторный регрессионный анализ показал, что дозы АСК выше 162 (до 325) мг при сравнении с дозами от 75 до 162 мг были связаны с меньшей смертностью — отношение рисков составило 0,74 при 95% доверительном интервале от 0,56 до 0,97 и значением $p=0,03$.

Следует подчеркнуть, что выбор конечных точек наблюдения, характеризующих эффективность АСК, крайне важен. Пример с результатами исследования BRAVO, в котором на уровне суммы ишемических



	Стандартная доза клопидогреля	Высокая доза клопидогреля	ОР	P	P Int
Аспирин высокая доза	1.2%	0.6%	0.49	0.003	
Аспирин низкая доза	1.2%	0.8%	0.6	0.058	0.35

Рис. 3. Частота тромбоза стентов при сравнении разных доз клопидогреля и аспирина и их сочетания у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ в исследовании CURRENT OASIS-7 (КЛОП — клопидогрель, АСП — аспирин, ОР — относительный риск, p int — статистическая значимость для взаимодействия (однонаправленности результата на уровне подгрупп и основного результата)).

событий отмечалась тенденция в пользу меньших доз АСК, а на уровне общей смертности имело место статистически значимое преимущество больших доз препарата [26], заставляет смотреть на смертность как на интегральный показатель эффективности и безопасности препарата.

“Mors ultima ratio” (“смерть — последний довод всему”)

Рассуждая о различии лабораторных эффектов разных доз АСК, клинической эффективности на уровне снижения риска несмертельных ишемических событий, среди которых основными являются ИМ и инсульт, следует признать, что окончательной мерой полезности препарата, учитывающей и безопасность его применения, может служить статистически значимое снижение общей смертности. К разочарованию сторонников минимальных доз АСК, влияние на риск смерти, продемонстрированное в отдельно взятом клиническом исследовании, начинается с дозы АСК, равной 100 мг. Дозы менее этой величины не имеют в своей доказательной базе исследований с влиянием на смертность больных. Доза АСК в 162 мг в сутки снижала смертность у больных с острым ИМ в исследовании ISIS-2 [29]. В достаточно многочисленных и в чем-то успешных попытках доказать необходимость применения АСК

для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий только один раз было зарегистрировано положительное влияние препарата на смертность [30]: 4495 человек, имевших хотя бы один из традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (возраст старше 65 лет, гипертонию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, ожирение, преждевременное развитие инфаркта миокарда у ближайших родственников), в открытую были рандомизированы к приему 100 мг АСК или в группу сравнения. За 3,5 года вмешательства среди 2226 лиц, получавших АСК, от сердечно-сосудистых причин умерли 17 человек, а среди 2269, составивших группу контроля, от этих причин умер 31 человек (снижение риска на 44%, $p < 0,05$). В серии испытаний АСК у больных с нестабильной стенокардией, показавших сходное и очень убедительное снижение риска суммы ИМ и смерти, статистически значимое, почти двукратное, снижение общей смертности было показано лишь в одном из исследований [31]. В нем использовалась очень большая, по современным меркам, доза АСК — 325 мг 4 раза в день.

Вопросы влияния различных доз АСК на общую смертность позволяют вернуться к результатам исследования CURRENT-OASIS-7, в котором большие профилактические дозы АСК не имели преимущества перед меньшими на уровне влияния

на традиционную конечную точку: суммарную частоту ИМ, инсульта и смерти. С формальной точки зрения не было достоверных различий и в частоте смертельных исходов. Графическое представление накопления случаев смерти в этом исследовании в двух сравниваемых группах (рис.2) с достаточно убедительным расхождением кривых заставляет внимательно оценить абсолютное число смертей в каждой из групп. При сходном числе больных, попавших в результате рандомизации в каждую из групп, число умерших от всех причин в группе, получавших АСК в дозе от 300 до 325 мг, составило 273 случая, а в группе, получавших АСК в дозе 75-100 мг в сутки, — 314 случаев, т. е. на 40 умерших больше.

Парадоксы с профилактическими дозами АСК

В исследовании CURRENT-OASIS 7 был получен еще один аргумент в пользу необходимости применения более высоких профилактических доз АСК, как минимум у больных ОКС, подвергаемых ранним внутрикоронарным вмешательствам. Согласно протоколу исследования, больные ОКС в рамках ранней инвазивной стратегии были рандомизированы к высокой дозе клопидогреля и получали нагрузочную дозу препарата в 600 мг, после которой в течение следующих 7 дней — клопидогрель в дозе 150 мг/сут, а затем — до 30-го дня — по 75 мг/сут. Больные, рандомизированные к получению клопидогреля по стандартной схеме, после нагрузочной дозы 300 мг в течение 30 дней принимали препарат в дозе 75 мг/сут. В качестве основного результата исследования рассматривали данные, полученные при сравнении разных доз клопидогреля в подгруппе больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). В этой, достаточно многочисленной группе ($n=17232$), применение двойных — нагрузочной и поддерживающей — доз клопидогреля привело к достоверному снижению на 15% суммы событий, составлявших первичную конечную точку исследования (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт), снижению на 22% риска ИМ, и на 42% — риска определенного тромбоза стента. Оказалось, что в исследовании, задуманном с применением факториала 2×2 , нельзя отменить различия в эффектах удвоенной дозы клопидогреля в зависимости от использовавшейся в рандомизированном режиме дозы АСК. Оказалось, что удвоенная доза клопидогреля оказывает выявленное в подгруппе больных, подвергнутых ЧКВ, положительное влияние на суммарный риск основных ишемических событий только в присутствии большей (из двух сравниваемых) дозы АСК (рис.3). Взаимодействие доз АСК с эффектами сравниваемых доз клопидогреля было статистически значимым. Данные о бесполезности удвоенной дозы клопидогреля на фоне стандартной (низкой) дозы АСК остав-

ляют шанс на существование для большей дозы АСК, особенно там, где эта доза была популярной до завершения исследования CURRENT-OASIS 7.

Примечательно, что использование высокой профилактической дозы АСК (325 мг в день) ничем не противоречит действующим рекомендациям по ЧКВ в части, касающейся коронарного стентирования [32].

Косвенным аргументом в пользу более высокой дозы АСК у больных ОКС следует признать некоторые результаты исследования PLATO (PLAtelet inhibiTiOn and patient Outcomes — Подавление тромбоцитов и исходы [наблюдения] у больных) [33]. В нем предпринята успешная попытка потеснить клопидогрель, безоговорочно входящий в современные стандарты лечения ОКС. В качестве средства, призванного заменить клопидогрель в данном исследовании, выбран тикагрелор — новый антитромбоцитарный препарат, являющийся, как и клопидогрель, ингибитором тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов к аденозиндифосфату, но отличающийся от него прямой и обратимой блокадой рецептора. Основная конечная точка наблюдения в PLATO была составной 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 получавших клопидогрель (отношение рисков — 0,84; 95% доверительный интервал — от 0,77 до 0,92; $p<0,001$).

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 (читай — 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 была на 25% выше в группе тикагрелора, чем в группе клопидогреля (11,9% в группе тикагрелора и 9,6% в группе клопидогреля, $p=0,05$, для взаимодействия основного эффекта с “регионами”). Этот факт, как и ожидалось, создал серьезные препятствия для одобрения тикагрелора в США. При попытках объяснить обнаруженные региональные различия наиболее внятной оказалась связь с дозой АСК. В США, в силу определенных традиций и установок, значительно большая, чем в других регионах мира, часть больных получает АСК в дозе 325 мг в сутки. Во многом исходя из результатов CURRENT-OASIS 7, было высказано и отчасти подтверждено предположение, что применение высокой дозы АСК в сочетании с клопидогрелем оказалось эффективнее сочетания тикагрелора

с этой дозой, тогда как сочетание этих дезагрегантов с меньшими дозами АСК обеспечило преимущество тикагрелора.

Заключение

Должны ли все больные получать одну и ту же дозу АСК?

Несмотря на то, что в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что клиническая польза от применения АСК в целом не меняется после увеличения ее дозы выше 75–81 мг в сутки, а риск побочных действий при этом возрастает, остается неясным, насколько эти положения применимы при принятии решения о выборе дозы препарата у конкретного пациента. В этом случае следует помнить, что дозы АСК менее 100 мг в сутки не имеют доказанного влияния на смер-

тность больных. При целом ряде клинических состояний (после коронарного шунтирования и внутрикоронарных вмешательств, острые ИМ и инсульт, фибрилляция предсердий) статистически значимое влияние на риск ишемических событий в специально организованных исследованиях получено с помощью дозы, равной или превышающей 100 мг в сутки. Широкое внедрение эндоваскулярных методов лечения ИБС, включающих стентирование коронарных артерий, влечет за собой необходимость в двойной антитромбоцитарной терапии. Данные недавних исследований у больных с ОКС не позволяют категорично отметить необходимость применения высокой профилактической дозы АСК (325 мг в сутки) в сочетании с другими антиагрегантами и, прежде всего, с клопидогрелем.

Литература

- 1 Buerke M, Pittroff W, Meyer J, et al. Aspirin therapy: optimized platelet inhibition with different loading and maintenance doses// AmHeart J. 1995;130:465-472.
 - 2 Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects// J Clin Invest. 1982;69:1366-1372.
 - 3 Dabaghi SF, Kamat SG, Payne J, et al. Effects of low-dose aspirin on in vitro platelet aggregation in the early minutes after ingestion in normal subjects// Am J Cardiol. 1994;74:720-723.
 - 4 Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition// Circulation. 1985;72:177-184.
 - 5 Montalescot G, Maclouf J, Drobinski G, et al. Eicosanoid biosynthesis in patients with stable angina: beneficial effects of very low dose aspirin// J Am Coll Cardiol. 1994;24:33-38.
 - 6 Montalescot G, Drobinski G, Maclouf J, et al. Evaluation of thromboxane production and complement activation during myocardial ischemia in patients with angina pectoris// Circulation. 1991;84:2054-2062.
 - 7 Ridker PM, Hennekens CH, Tofler GH, et al. Anti-platelet effects of 100 mg alternate day oral aspirin: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial of regular and enteric coated formulations in men and women// J Cardiovasc Risk. 1996; 3:209-212.
 - 8 Gurbel P.A, Bliden K.P, DiChiara J. et al. Evaluation of Dose-related effects of aspirin on platelet function. Results from the Aspirin[Induced Platelet Effect (ASPECT) Study//Circulation 2007; 115: 3156-3164
 - 9 Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results// J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54:1044 –1054.
 - 10 The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke// N Engl J Med. 1991;325:1261–1266.
 - 11 Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial// ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet. 1999;353:2179–2184.
 - 12 Lee TK, Lien IN, Ryu SJ, et al. Secondary prevention of ischemic stroke with low dose acetylsalicylic acid// J Formos Med Assoc. 1990;89:635-644.
 - 13 Hoffman W, Forster W. Two year Cottbus reinfarction study with 30 mg aspirin per day // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1991;44:159-169.
 - 14 O'Connor CM, Meese RB, McNulty S, et al; DUCCS-II Investigators. A randomized factorial trial of reperfusion strategies and aspirin dosing in acute myocardial infarction// Am J Cardiol. 1996;77:791-797.
 - 15 Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R, et al. Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty// Circulation. 1995;91:2167-2173.
 - 16 The CURRENT-OASIS Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes// N Engl J Med 2010; 363:930-942.
 - 17 Mehta S., Bassnd J.-P., Chrolavicus S. et al on behalf of the CURRENT-OASIS7 committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS7: A randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy // Am Heart J 2008; 156: 1080-1088
- С остальными литературными источниками (18–33) можно ознакомиться — cardio.nauka@yandex.ru

Поступила 01/07 – 2011