Ацетилсалициловая кислота. Последние новости о дозах, эффективности и безопасности длительного лечения.

к.м.н. А.Л. Комаров

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова

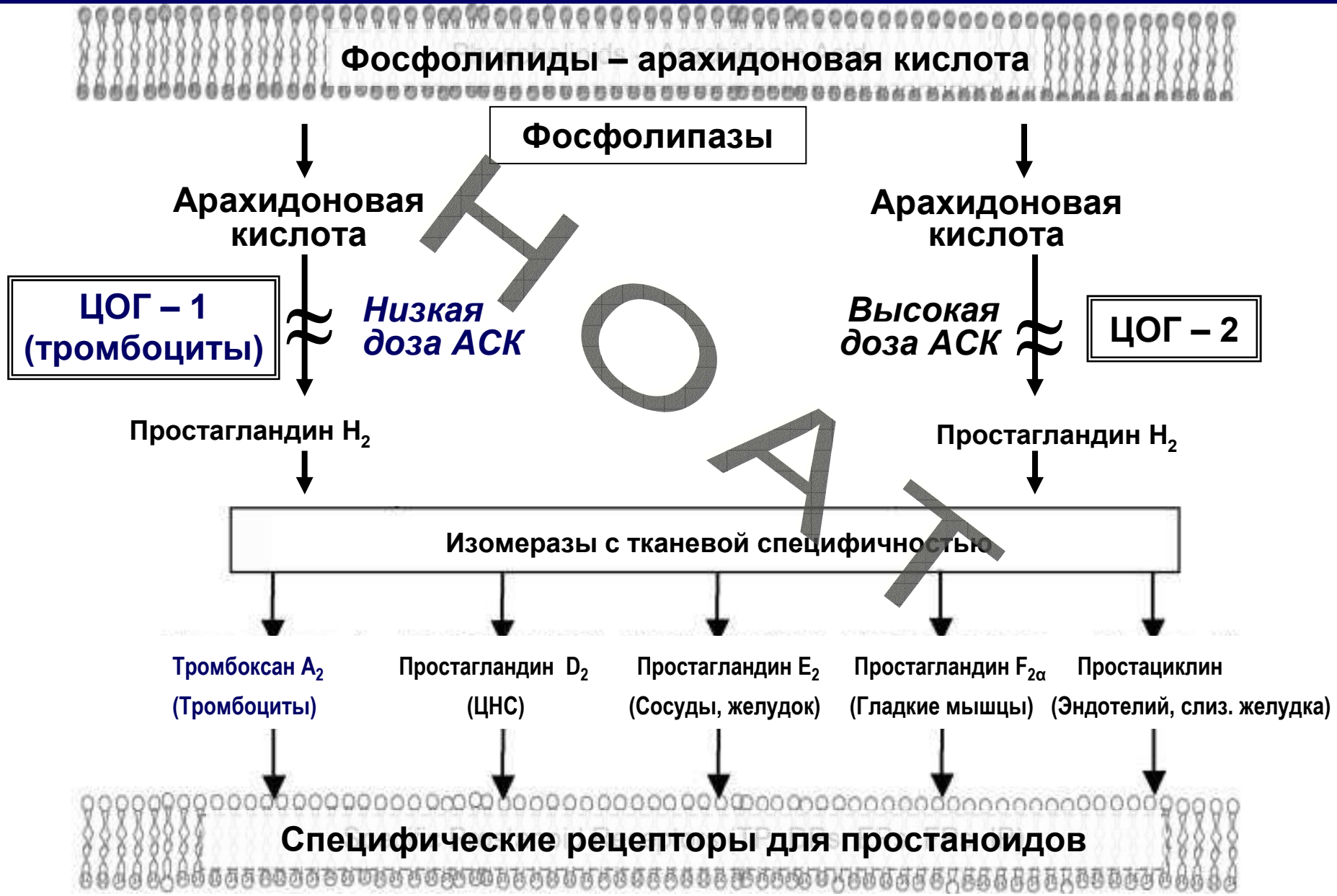
Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Москва

Салицилаты – история использования с античных времен до наших дней

- **Античный период** (Гиппократ): экстракт коры и листьев ивы (*содержат салицин*) применяется как жаропонижающее средство.
- **Середина XVIII века** (Edward Stone): первое научное описание использования экстрактов ивы в лечении ревматизма.
- **Первая ½ XIX века** (Buchner, Fontana, Leroux, Piria): синтез салицина, салициловой кислоты и салицилата натрия.
- **Вторая ½ XIX века**: начало применения салицилатов для лечения ревматических заболеваний.
- **1899 год** (Felix Hoffmann): синтез АСК.
- **1915 – 1920 гг:** широкое применение АСК для лечения болевого синдрома и воспаления.
- **1948 г** (Lawrence Craven): первое назначение АСК у больных ОКС.
- **70-е гг. XX века**: выяснение механизма действия АСК.
- **с 80-х гг. XX века**: АСК обязательный компонент лечения больных атеротромбозом.

Механизм действия АСК



Длительная терапия АСК в первичной и вторичной профилактике сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть)

Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009 год

Published as: *Lancet*. 2009 May 30; 373(9678): 1849–1860.

Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials

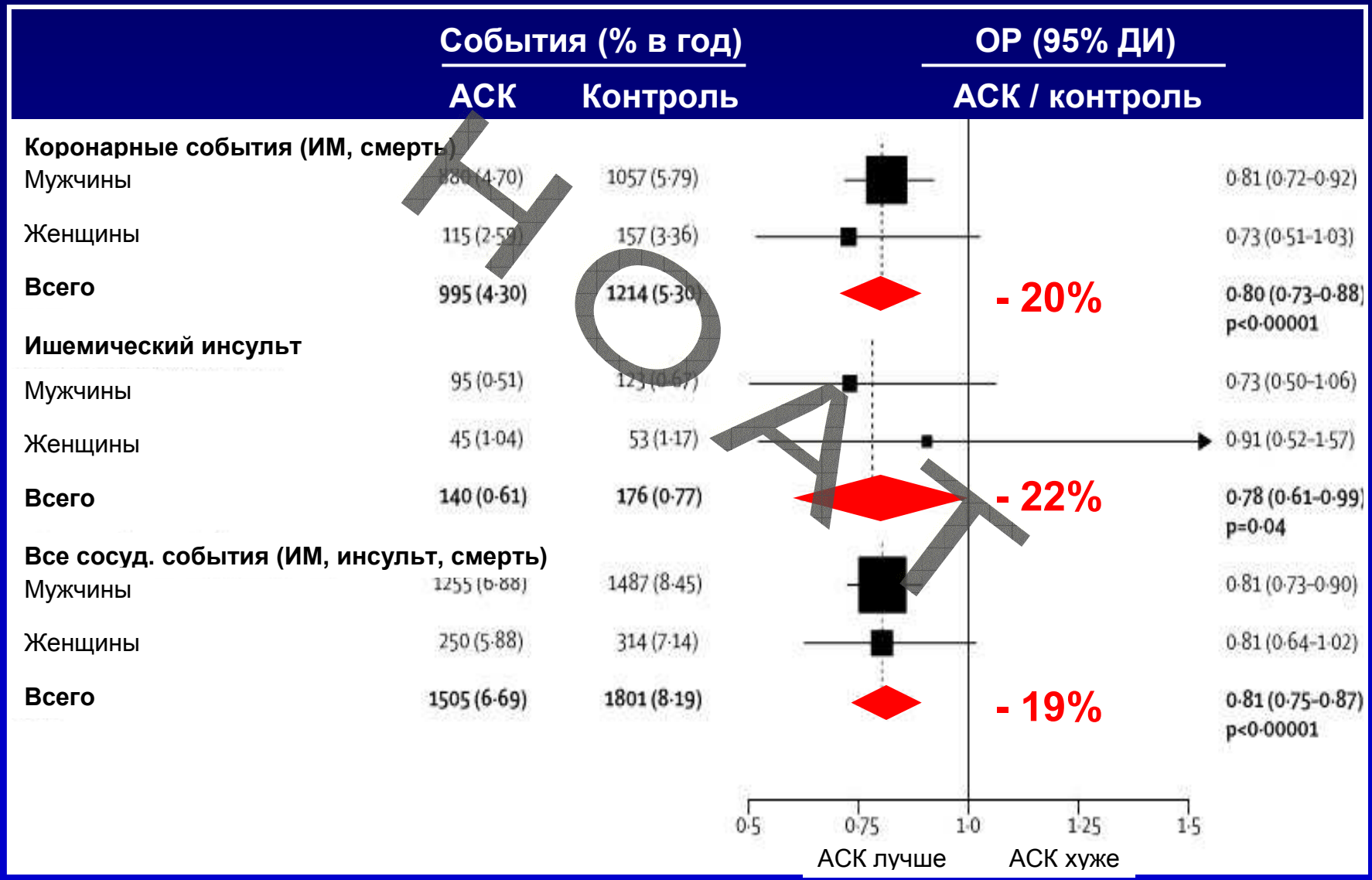
Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration‡,*
Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: colin.baigent@ctsu.ox.ac.uk

КОПИЯ

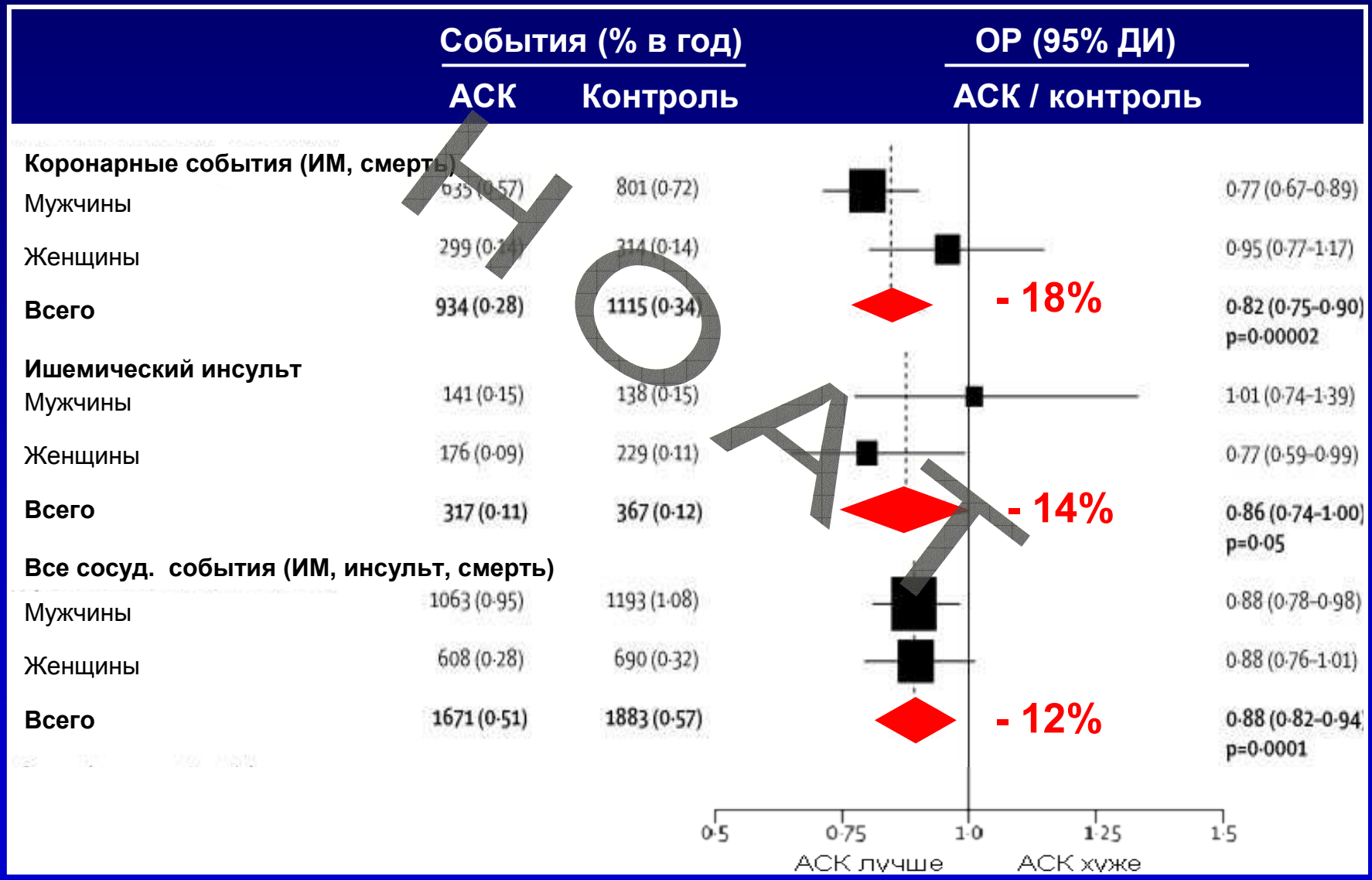
- **Первичная профилактика**: 6 испытаний - АСК / контроль, 95 000 больных низкого и среднего риска, наблюдение 660 000 человеко-лет.

- **Вторичная профилактика**: 16 испытаний - АСК / контроль, 17 000 больных среднего и высокого риска, наблюдение 43 000 человеко-лет.

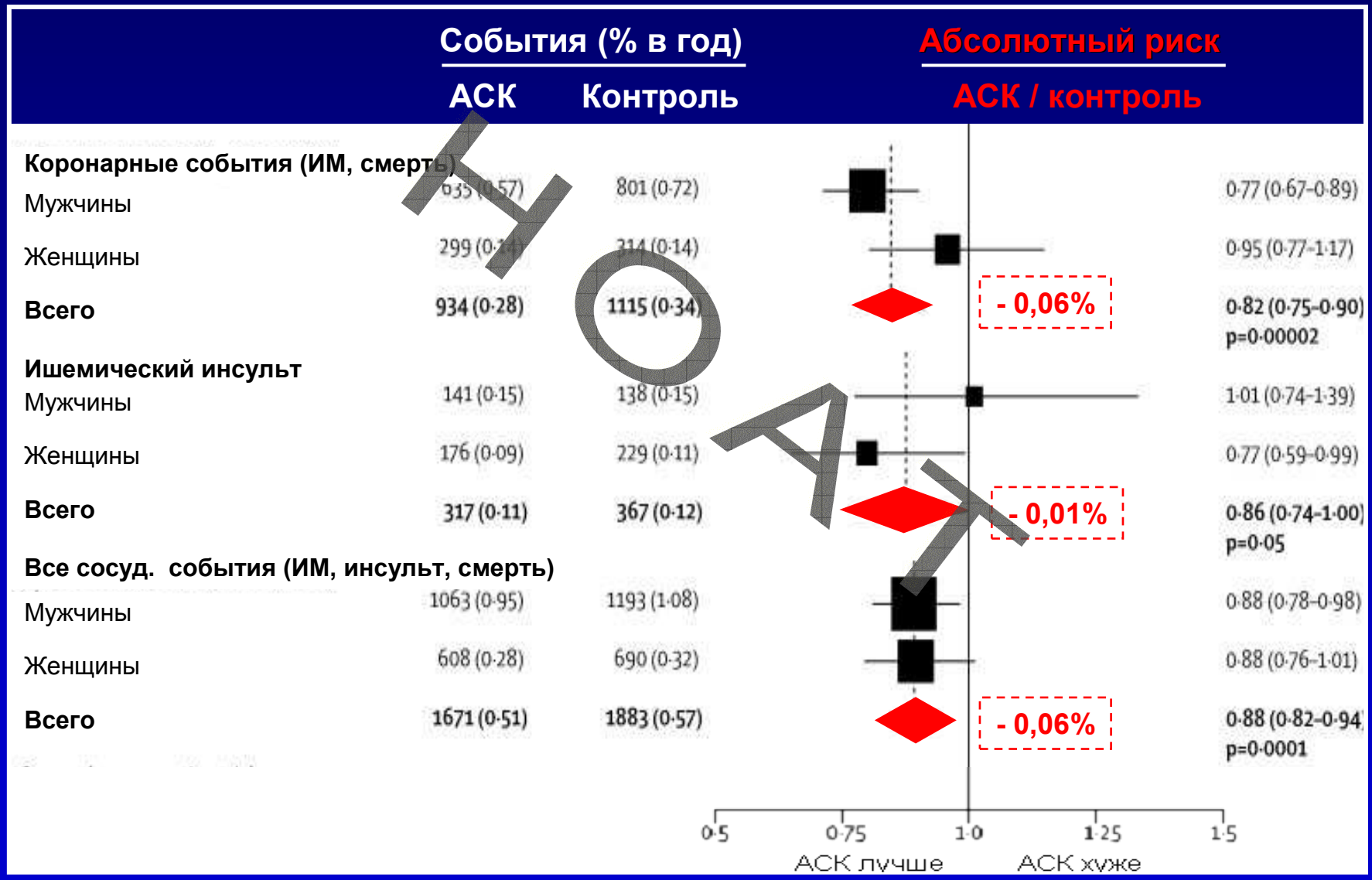
Эффективность АСК у мужчин и женщин с клиническими проявлениями атеротромбоза (*Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009*)



Эффективность АСК у мужчин и женщин при первичной профилактике атеротромбоза (*Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009*)



Эффективность АСК у мужчин и женщин при первичной профилактике атеротромбоза (*Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009*)



Стоит ли применять АСК для первичной профилактики атеротромбоза ?

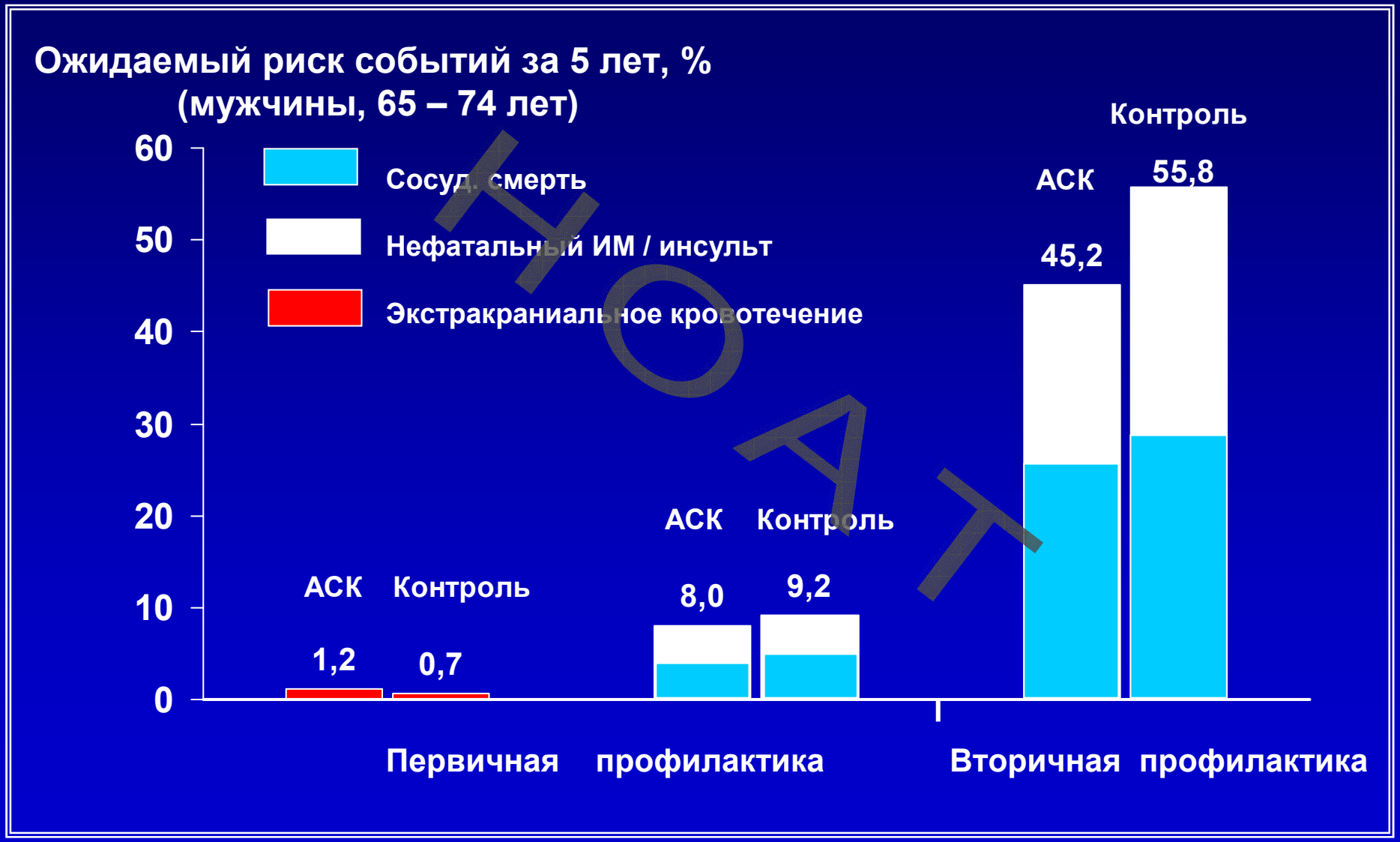
- Польза от применения АСК незначительна из-за низкого абсолютного риска сосудистых событий.

- В условиях широкого использования статинов для первичной профилактики назначение АСК вероятно не принесет дополнительной пользы, но увеличит риск развития кровотечений.

- Среди лиц, которым требуется осуществление первичной профилактики атеротромбоза, значительную часть составляют больные сахарным диабетом II типа. Эффективность АСК при сахарном диабете может быть снижена.

НОАЛ

Абсолютный риск сосудистых событий определяет пользу от применения АСК



Стоит ли применять АСК для первичной профилактики атеротромбоза ?

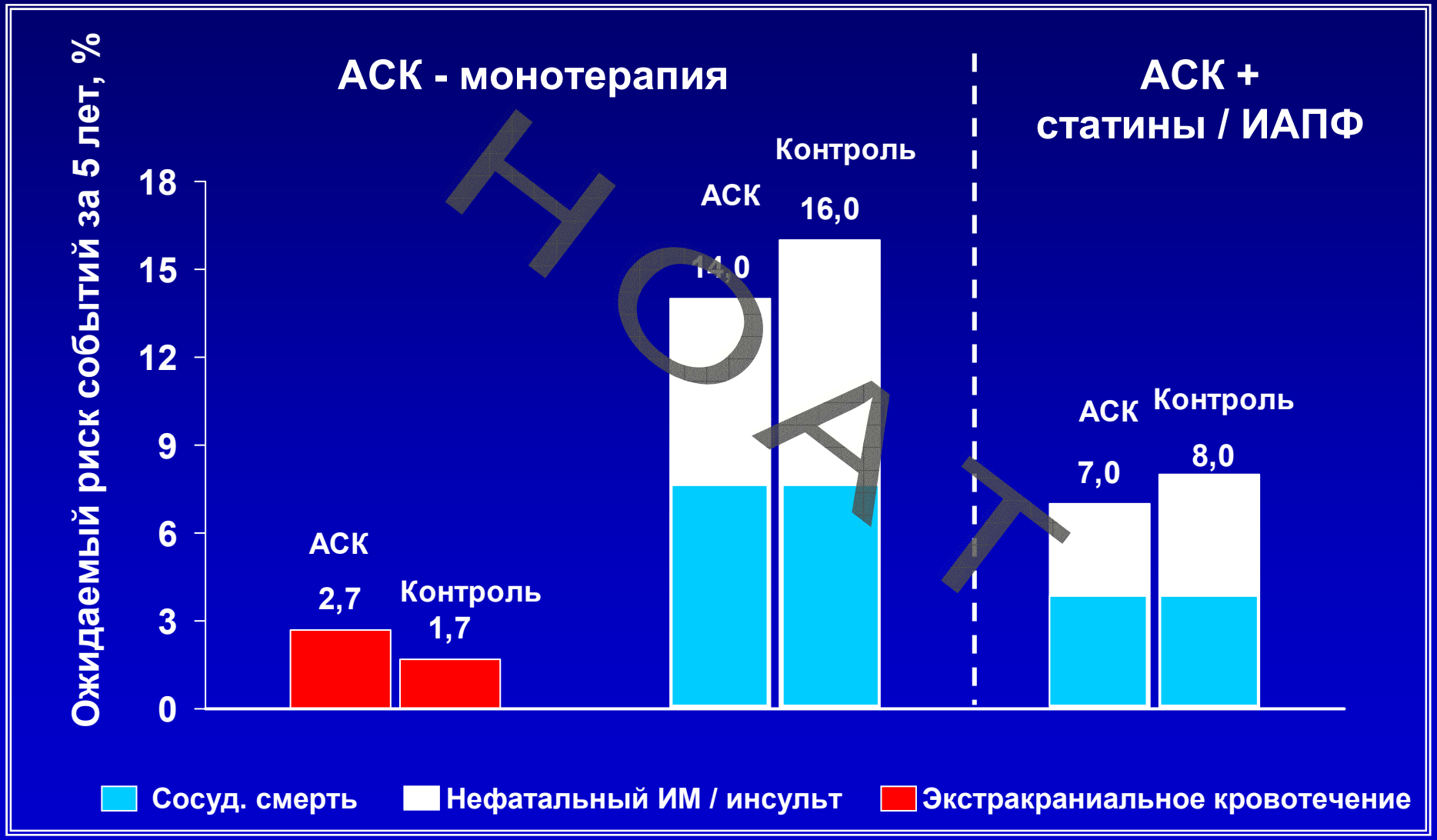
- Польза от применения АСК незначительна из-за низкого абсолютного риска сосудистых событий.

- В условиях широкого использования статинов / ИАПФ для первичной профилактики назначение АСК вероятно не принесет дополнительной пользы, но увеличит риск развития кровотечений.

- Среди лиц, которым требуется осуществление первичной профилактики атеротромбоза, значительную часть составляют больные сахарным диабетом II типа. Эффективность АСК при сахарном диабете может быть снижена.

НОАЛ

АСК при первичной профилактике у больных с высоким* риском атеротромбоза. Монотерапия и комбинация со статинами / ИАПФ.



НОАТ

* ≥ 10% за 5 лет

Стоит ли применять АСК для первичной профилактики атеротромбоза ?

- Польза от применения АСК незначительна из-за низкого абсолютного риска сосудистых событий.

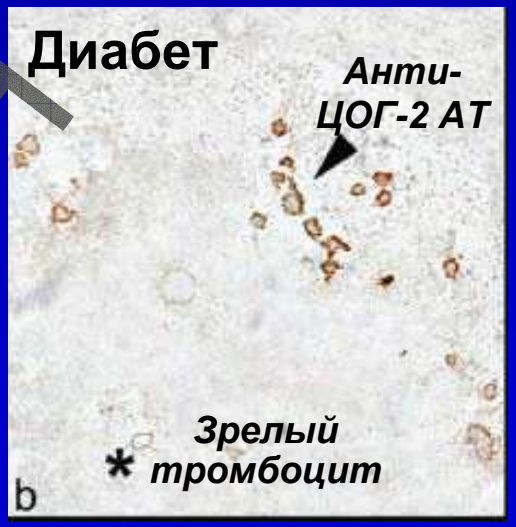
- В условиях широкого использования статинов для первичной профилактики назначение АСК вероятно не принесет дополнительной пользы, но увеличит риск развития кровотечений.

- Среди лиц, которым требуется осуществление первичной профилактики атеротромбоза, значительную часть составляют больные сахарным диабетом II типа. Эффективность АСК при сахарном диабете может быть снижена.

НОАЛ

Возможные причины меньшей эффективности АСК у больных диабетом

- **Снижение системной концентрации АСК** в крови из-за повышенного потребления, обусловленного активацией условиях гипергликемии процессов неспецифического ацетилирования аминокислот и гидропероксидов клеточных мембран.
- **Нарушение мегакариопоэза, ускоренный обмен тромбоцитов** → увеличение содержания в кровотоке юных форм тромбоцитов:
  - – **с незаблокированной ЦОГ-1** (возможно, требуется более частый прием АСК),
  - – **с высокой экспрессией ЦОГ-2 м-РНК** (возможно, требуется более прием АСК в более высоких дозах).



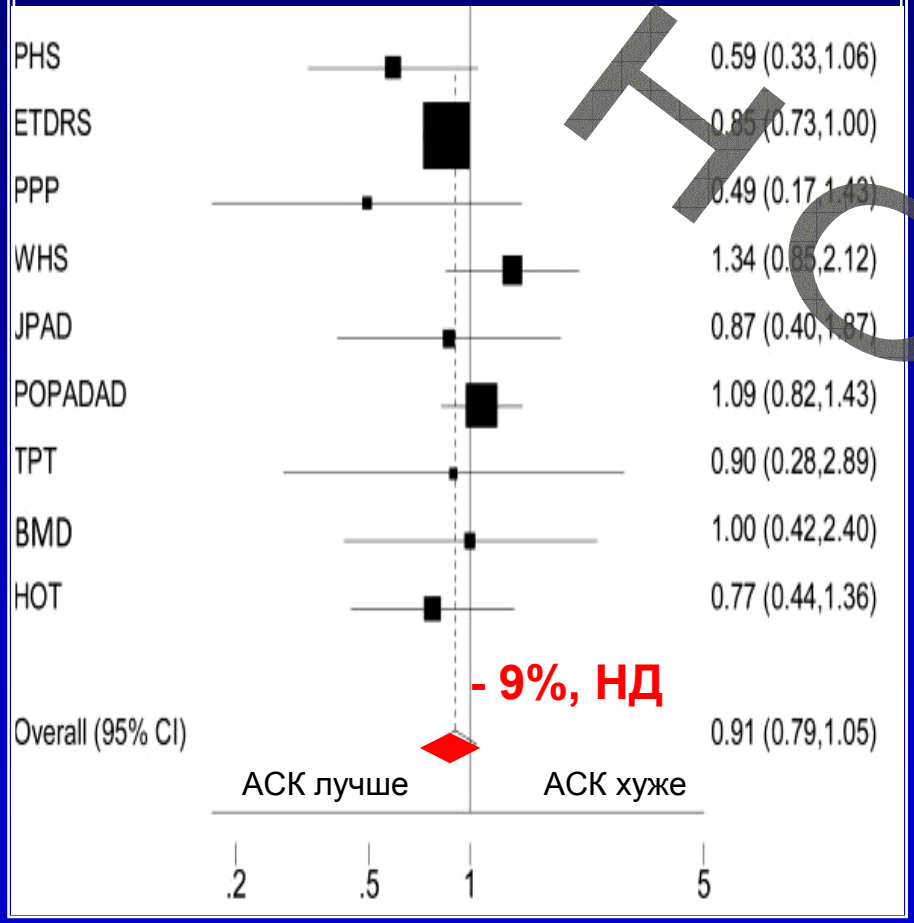
Тромбоциты в крови

Rocca et al, 2002; Watala et al, 2005

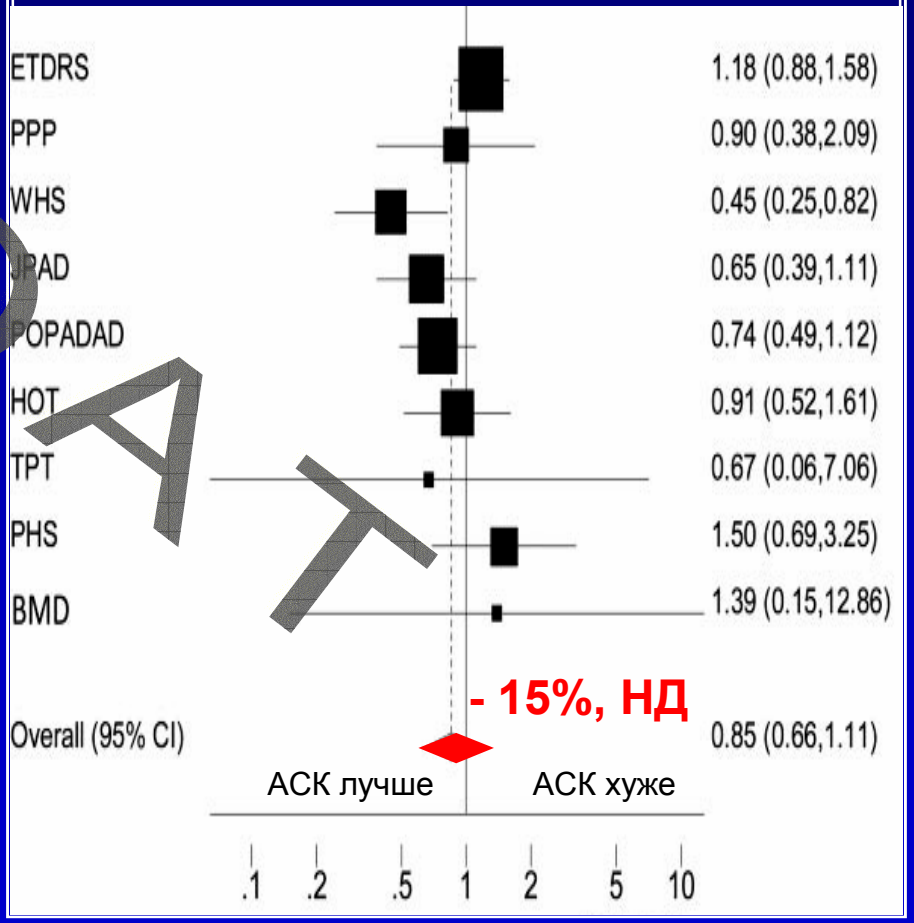
АСК при первичной профилактике у больных СД

(9 рандомизированных исследований, 11 787 больных СД, наблюдение 3,8 – 10,1 лет)*

Коронарные события



Инсульт



НОАТ

** Из объединенного заявления Американской Ассоциации Сахарного диабета (ADA), Американской Ассоциации Сердца (AHA), Американской Коллегии Кардиологов (ACC), 2010 год.* care.diabetesjournals.org.

Рекомендации* по назначению АСК для первичной профилактики у больных сахарным диабетом

- Низкие дозы АСК (75 – 162 мг) *целесообразно* назначить взрослым больным СД, **не имеющим факторов риска кровотечений** (ЯБ, прием НПВС и т.п.), без предшествующего анамнеза сосудистых заболеваний, но с высокой вероятностью их развития в дальнейшем (> 10% за 5 лет). Таковыми являются **мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет с дополнительными факторами риска (курение, АГ, ГЛП, альбуминурия, отягощенная наследственность по ССЗ**).

- АСК *не рекомендуется назначать* для первичной профилактики больным низкого риска (<5% за 5 лет), поскольку **риск развития кровотечений превосходит потенциальную пользу от приема АСК**.

- Низкие дозы АСК (75 – 162 мг) *возможно* назначить больным СД среднего риска (5-10% за 5 лет): **мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет, не имеющим дополнительных факторов риска, либо лицам более молодого возраста с дополнительными факторами риска**.

ПРОЕКТ

**** Из объединенного заявления Американской Ассоциации Сахарного диабета (ADA), Американской Ассоциации Сердца (AHA), Американской Коллегии Кардиологов (ACC), 2010 год. care.diabetesjournals.org.***

Шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска

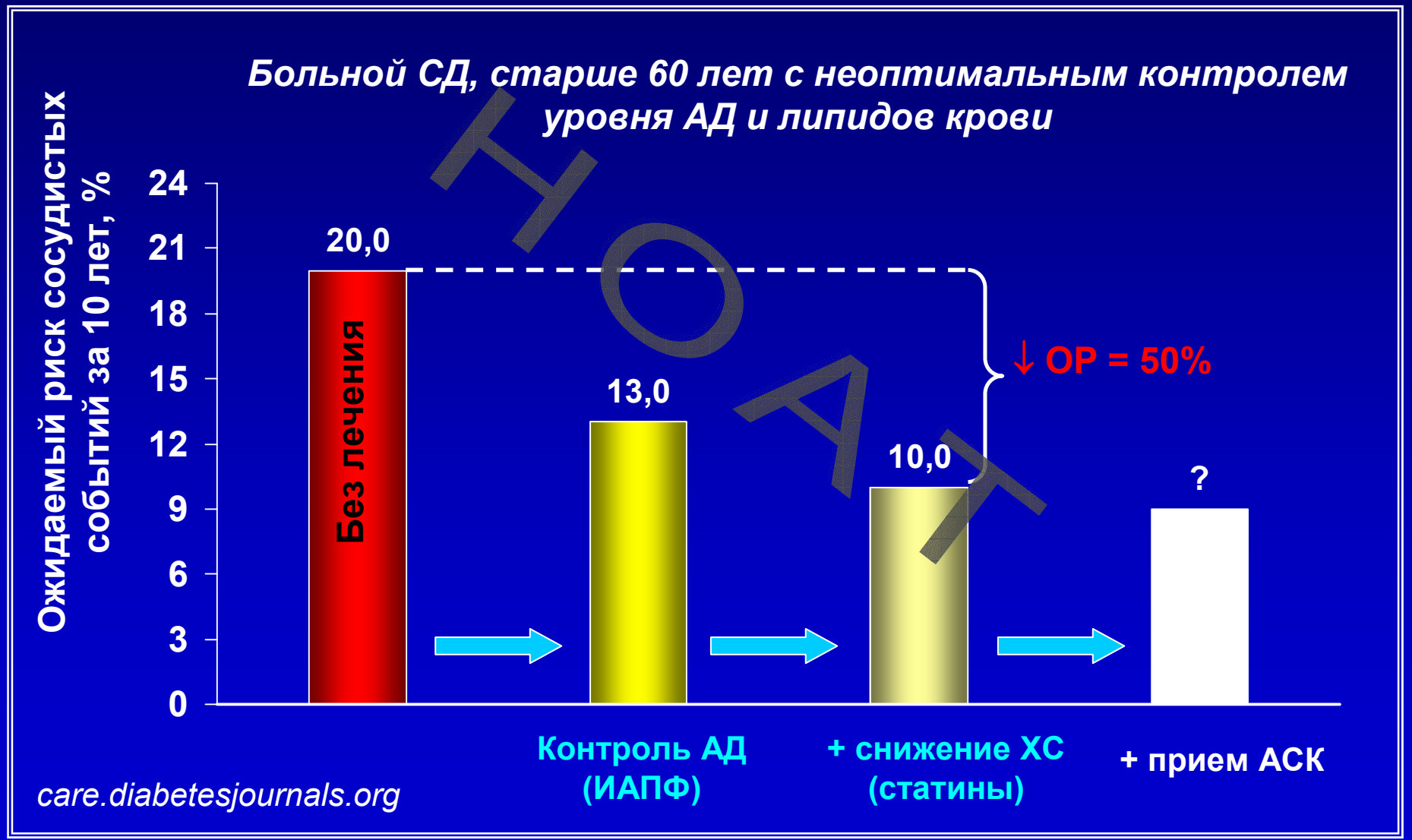
UKPDS RISK ENGINE:
http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php

ARIC CHD Risk Calculator:
http://www.aricnews.net/riskcalc/html/RC1.html

American Diabetes Association Risk Assessment Tool, Diabetes PHD: http://www.diabetes.org/phd

НОАТ

Целесообразность (?) добавления АСК к стандартной терапии, снижающей риск сосудистых событий у больных СД



Текущие исследования эффективности АСК при первичной профилактике у больных диабетом

ACCEPT-D

Aspirin and Simvastatin **C**ombination for **C**ardiovascular **E**vents **P**revention **T**rial in **D**iabetes

Больные СД 1 и 2 типа, возраст ≥ 50 лет, без анамнеза атеротромбоза, получающие симвастатин или имеющие уровень ХС ЛПНП > 100 мг/дл

⇩

Контроль ФР (курение, АГ, вес и т.д.)

Симвастатин 20-40 мг/сут	АСК 100 мг/сут Симвастатин 20-40 мг/сут

⇩

ИМ / инсульт / сосудистая смерть /госпитализация за 5 лет наблюдения

Trials. 2007 Aug 28;8:21.

ASCEND

***A S**tudy of **C**ardiovascular **E**vents i**N** **D**iabetes*

Больные СД 1 и 2 типа, возраст ≥ 40 лет, без анамнеза атеротромбоза, без противопоказаний к приему АСК

⇩

Рандомизация: 2 x 2

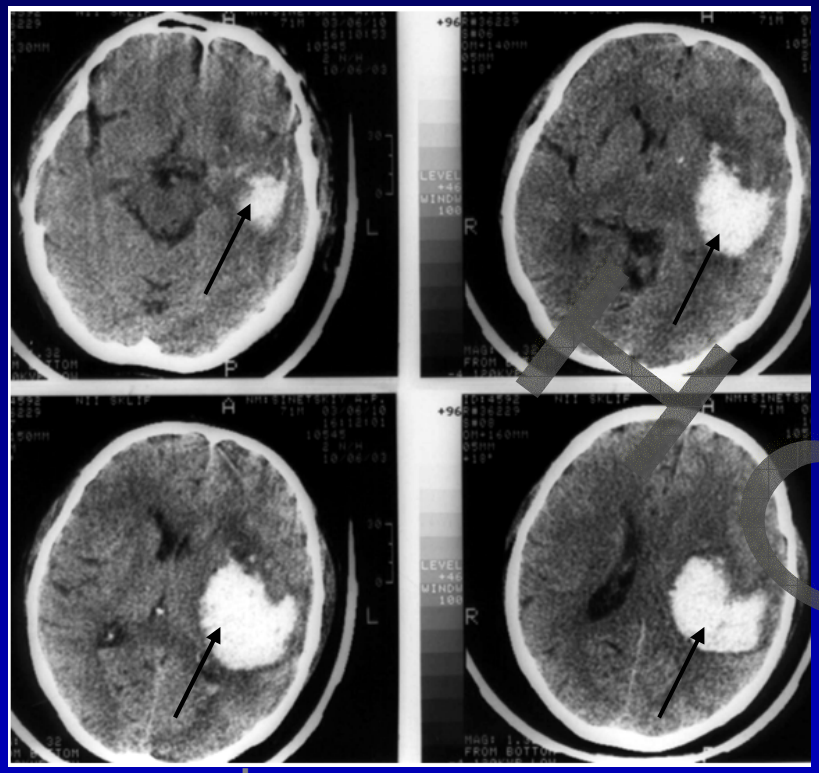
АСК 100 мг ω-3 ЖК 1,0 г n = 2500	АСК 100 мг n = 2500
ω-3 ЖК 1,0 г n = 2500	плацебо n = 2500

⇩

ИМ / инсульт / сосудистая смерть за 5 лет наблюдения

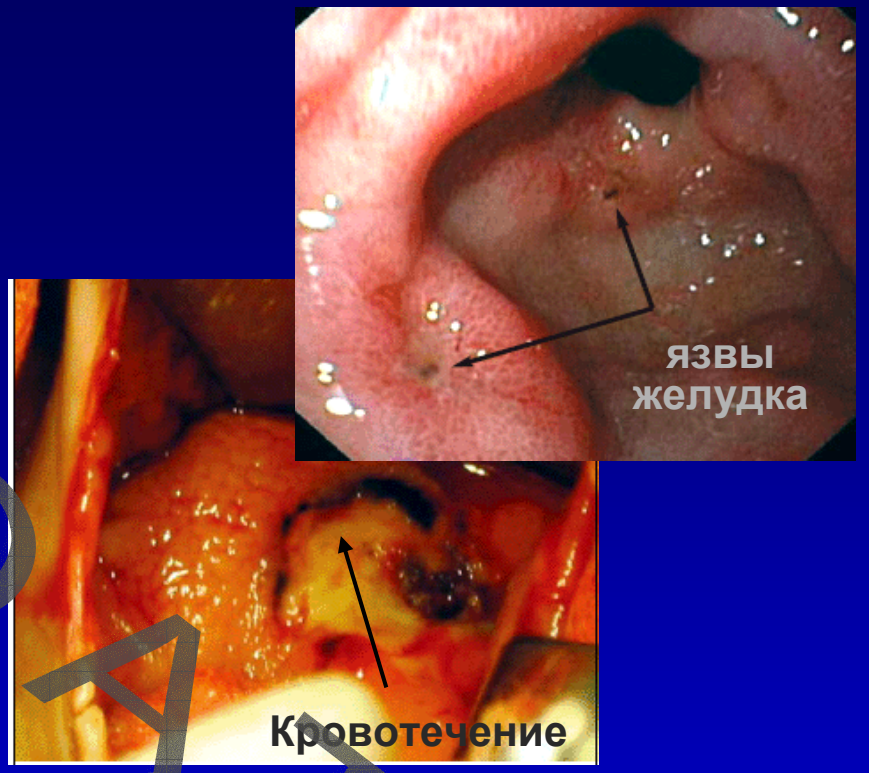
http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/

Основные побочные эффекты АСК



www.neuromed.ru

Внутричерепное кровоизлияние:
< 1 случая : 1000 больных в год



www.rmj.ru

Кровотечение из язв ЖКТ:
1-2 случая : 1000 больных в год

- **Частота хронического приема АСК у лиц старше 60 лет: 10 – 30%[1];**
- **В США низкие дозы АСК для с-сосуд. профилактики принимают ≈ 50 000 000 больных [1]**

[1] JACC Vol. 52, No. 18, 2008

Вероятность развития кровотечений увеличивается у больных с высоким риском ишемических событий

Фактор риска	Относительный риск (95% ДИ)			
	Коронарные события	Ишемический инсульт	Геморрагич. инсульт	Экстракран. кровотечения
Возраст (+ 10 лет)	1,84 (1,74-1,95)	2,46 (2,27-2,65)	1,59 (1,33-1,9)	2,15 (1,93-2,39)
Мужской пол	2,43 (1,94-3,04)	1,44 (1,14-1,82)	1,11 (0,52-2,34)	1,99 (1,54-2,73)
Диабет	2,66 (2,28-3,12)	2,06 (1,67-2,54)	1,74 (0,95-3,17)	1,55 (1,13-2,14)
Текущее курение	2,05 (1,85-2,28)	2,00 (1,72-2,31)	2,18 (1,57-3,02)	1,56 (1,25-1,94)
Среднее АД (+ 20 мм Hg)	1,73 (1,59-1,89)	2,00 (1,77-2,26)	2,18 (1,65-2,87)	1,32 (1,09-1,58)
Холестерин (+1.0ммоль/л)	1,18 (1,12-1,24)	1,02 (0,95-1,09)	0,90 (0,77-1,07)	0,99 (0,90-1,08)
ИМТ (+ 5 кг/м^2)	1,09 (1,03-1,15)	1,06 (0,98-1,14)	0,85 (0,71-1,02)	1,24 (1,13-1,35)

ПРОЕКТ

Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2009

Патогенез АСК-индуцированной гастропатии

Br J Clin Pharmacol 58: 6 587–600

Факторы риска желудочно-кишечного кровотечения и перфорации при приеме НПВС (включая АСК)

- **Факторы высокого риска**
  - – Анамнез осложнений язвенной болезни
  - – **Сопутствующий прием АВК**
  - – Сопутствующий прием кортикостероидов
  - – **Сопутствующий прием антиагрегантов**
- **Факторы среднего риска**
  - – **Пожилой возраст (> 60-65 лет)**
  - – Анамнез язвенной болезни
  - – Инфекция Helicobacter pylori
  - – Ранние сроки от начала приема НПВС
  - – Высокие дозы НПВС
  - – **Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (особенно – сердечно-сосудистых)**

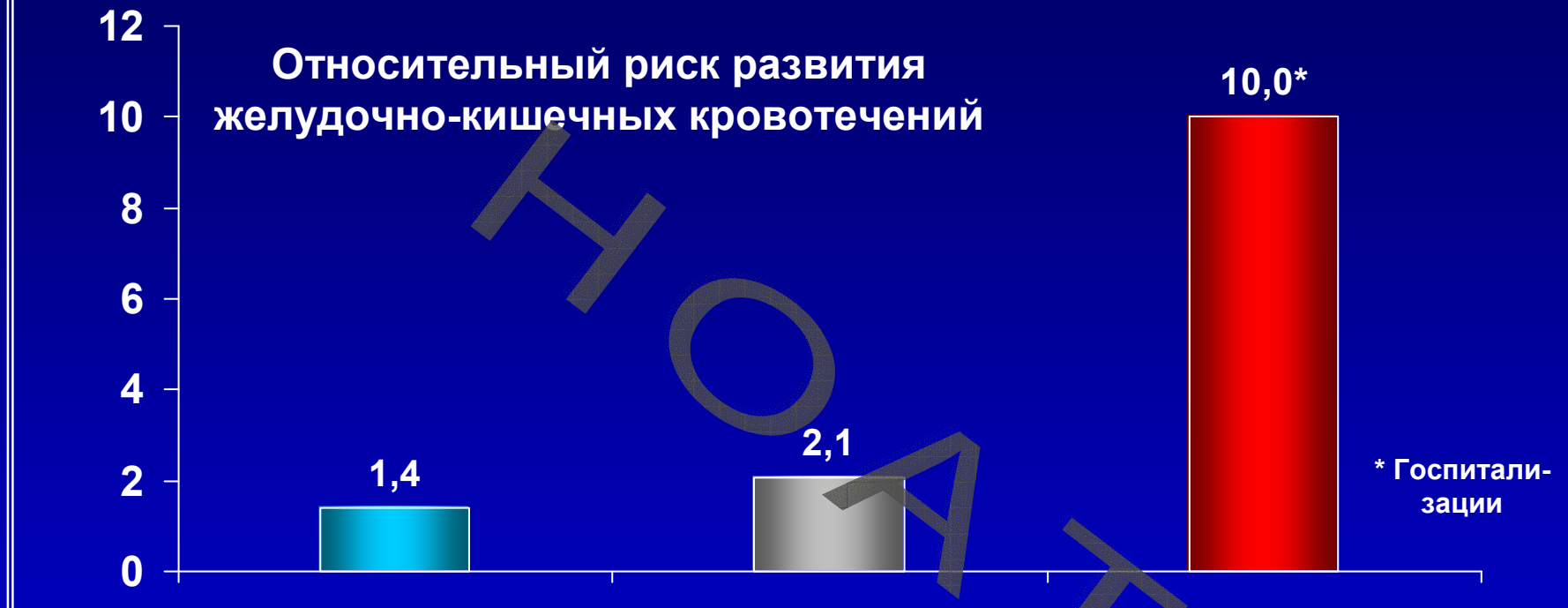
ПРОЕКТ

Частота серьезных ЖКТ осложнений у больных с наличием не более одного фактора среднего риска составляет от 0.8% до 2% в год.

Наличие у больного 3-4 факторов среднего риска, либо хотя бы одного фактора высокого риска приводит к увеличению ежегодной частоты перфораций и кровотечений до 7,6% - 18% !

Br J Clin Pharmacol 58 :6 587–600. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 1051–1061.

Риск развития серьезных кровотечений из верхних отделов ЖКТ, связанный с приемом АСК



НОАТ

WHS: низкий риск ССС, женщины, 45-64 лет, очень низкие дозы АСК (100 мг через день)

N Engl J Med 2005; 352: 1293–304

Рандомизированые исследования: перв. и вторичная профилактика ССС, доза АСК 75 – 325 мг/сут. 14 исследований, 57 000 больных

Am J Med; 2006; 119: 624–638

Клинический регистр: 27 694 больных на АСК (100-150 мг) vs 490 000 здоровых лиц без АСК, НПВС, АВК и стероидов

Am J Gastroenterol 2000; 95: 2218–24

Риск развития серьезных кровотечений из верхних отделов ЖКТ, связанный с приемом АСК

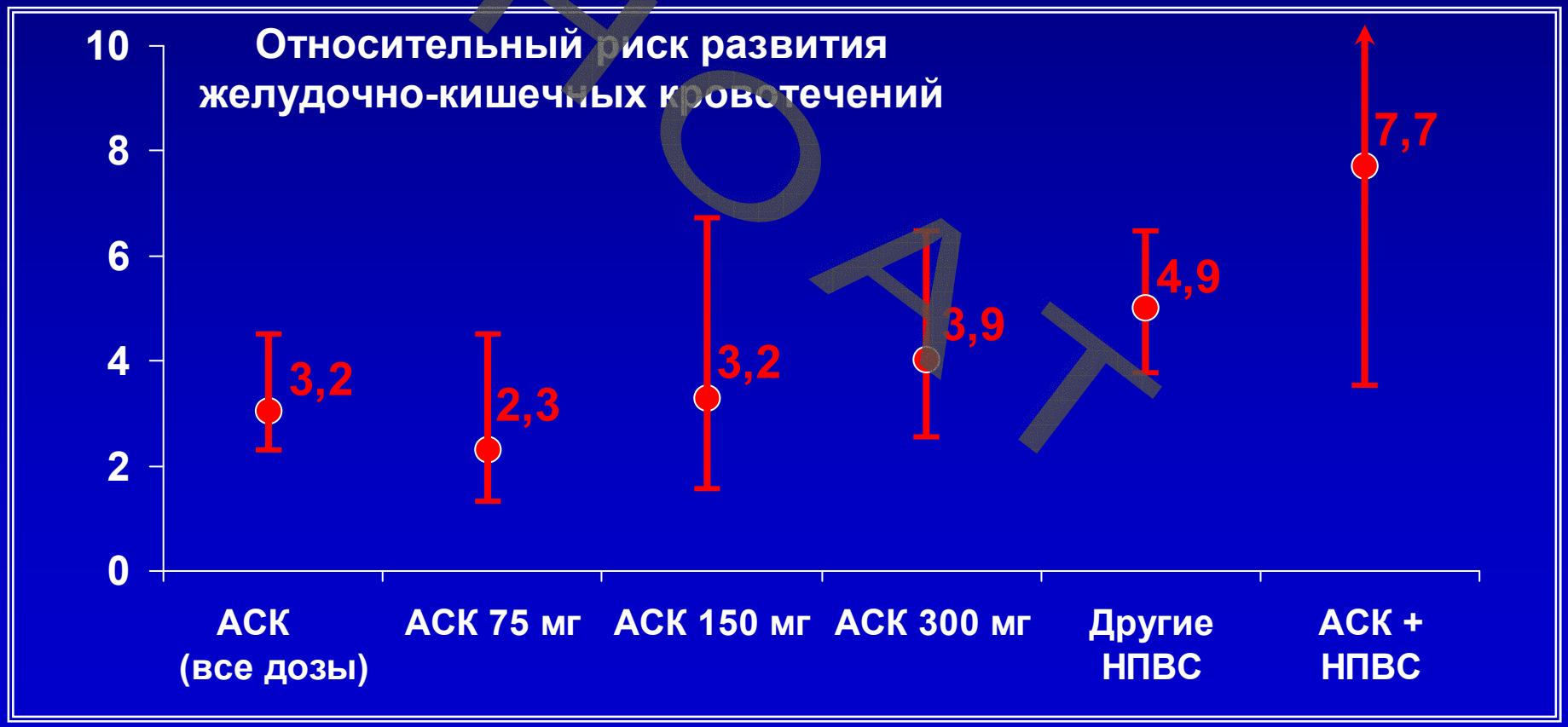
Возможные способы уменьшения ульцерогенного эффекта АСК

- Снижение дозы АСК и ограничение использования АСК в комбинации с другими НПВС – Да.
- Применение покрытых и буферных форм АСК
- Использование тиенопиридинов в качестве альтернативы АСК
- Противокислотная терапия и эрадикация Helicobacter pylori

ПРОЕКТ

Профилактический прием АСК и развитие желудочно-кишечных кровотечений

- *Больные ≥ 60 лет, госпитализированные в связи с кровотечением из ЖКТ, n=1121;*
- *Лица из контрольной группы, подобранные с учетом пола и возраста, n=2115.*



КОПИЯ

Weil J et al. *BMJ* 1995; 310 : 827

Возможные способы уменьшения ульцерогенного эффекта АСК

- Снижение дозы АСК и ограничение использования АСК в комбинации с другими НПВС - Да.
- Применение покрытых форм АСК - Нет
- Использование тиенопиридинов в качестве альтернативы АСК
- Противокислотная терапия и эрадикация Helicobacter pylori

НОУ-ХАУ

Относительный риск кровотечений при применении различных форм АСК

- ***Больные с эндоскопически подтвержденным кровотечением из верхних отделов ЖКТ, n=550;***
- ***Лица из контрольной группы, подобранные с учетом пола и возраста, n=1202.***

Относительный риск при регулярном приеме АСК в течение 7 дней до кровотечения

Доза АСК	Простая АСК	Покрытая оболочкой АСК	Буферная АСК*
≤ 325 мг/сут	**2,6 (1,7 – 4,0)**	**2,7 (1,4 – 5,3)**	**3,1 (1,3 – 7,6)**
> 325 мг/сут	5,8 (3,9 – 8,6)	–	7,0 (3,0 – 16,0)

* Чаще всего использовались шипучие препараты, содержащие относительно высокую дозу АСК

J P Kelly et al. Lancet 1996; 348: 1413–16

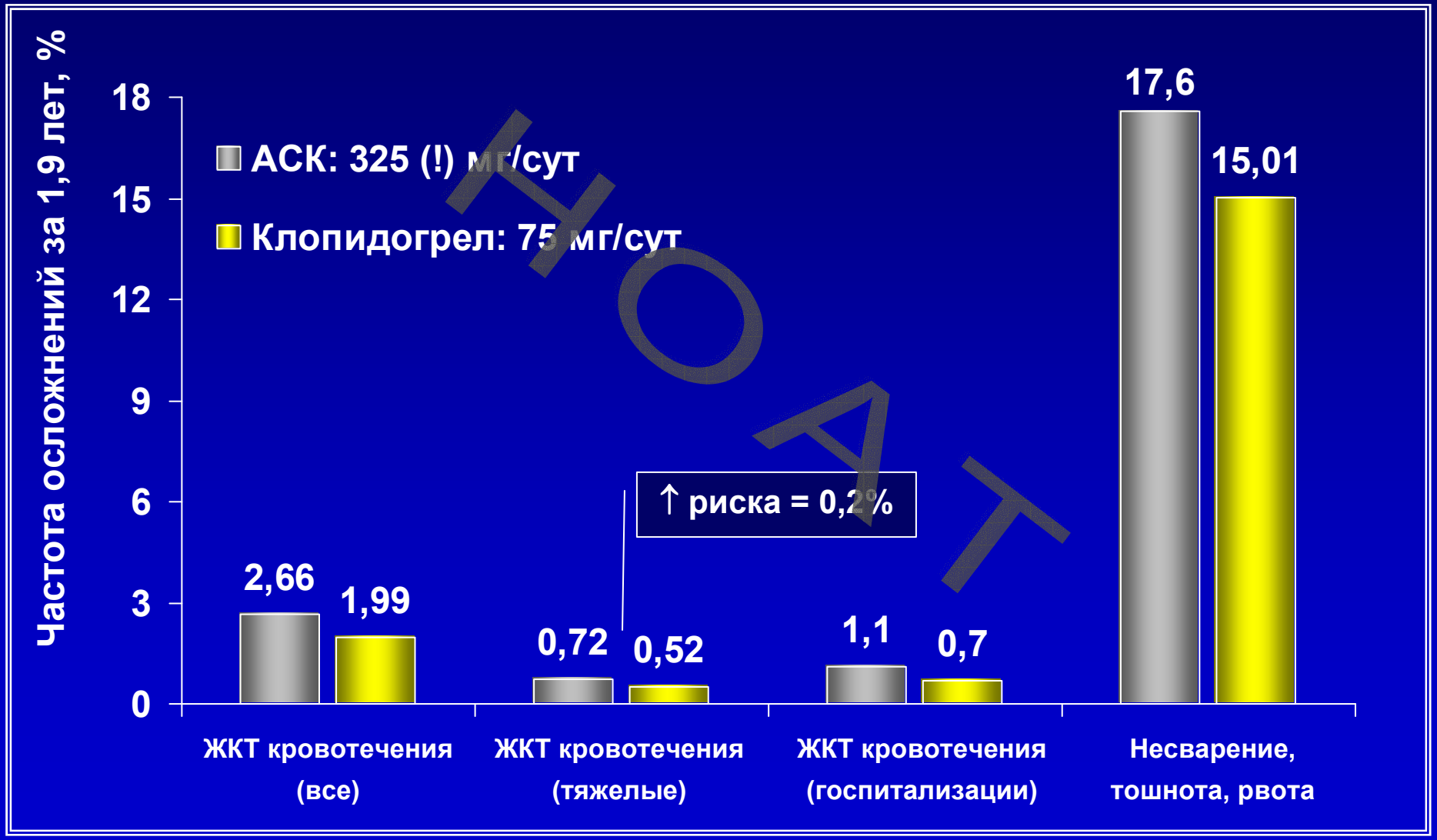
Возможные способы уменьшения ульцерогенного эффекта АСК

- Снижение дозы АСК и ограничение использования АСК в комбинации с другими НПВС.
- Применение покрытых и буферных форм АСК
- Использование тиенопиридинов в качестве альтернативы АСК - Нет
- Противокислотная терапия и эрадикация Helicobacter pylori

НОУ-Т

Желудочно-кишечные осложнения при приеме АСК в сравнении с клопидогрелом.

Исследование CAPRIE, 1996 г.



НОАТ

Lancet. 1996;348:1329 –39, Am Heart J. 2000;140:67–73.

Риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме различных препаратов с потенциальным ульцерогенным действием

Исследование случай-контроль:

- ***Больные с кровотечением из верхних отделов ЖКТ, не связанным с опухолью или сосудистой патологией (варикоз вен пищевода и т.п.), n=2777;***

- ***Лица из контрольной группы, подобранные с учетом пола и возраста, n=5532.***

Прием ≤ 7 дней до кровотечения	ОР (95% ДИ)
Клопидогрел	2,8 (1,9-4,2)
АСК 100 мг/сут	2,7 (2,0-3,6)
АСК 300 мг/сут	6,1 (4,3-8,7)
Другие НПВС	5,3 (4,5-6,2)
Коксибы	1,5 (0,9-2,4)
Парацетамол	0,9 (0,7-1,1)
НПВС + ИПН	0,9 (0,7-1,3)

Lanas et al, 2006

Возможные способы уменьшения ульцерогенного эффекта АСК

- Снижение дозы АСК и ограничение использования АСК в комбинации с другими НПВС.
- Применение покрытых и буферных форм АСК
- Использование тиенопиридинов в качестве альтернативы АСК - Нет
- Противокислотная терапия и эрадикация Helicobacter pylori - ДА

Клопидогрел против АСК в комбинации с Эзомепразолом у больных с недавним язвенным кровотечением из верхних отделов ЖКТ

Больные (n=320) с эпизодом язвенного кровотечения на фоне приема АСК ≤ 325 мг/сут

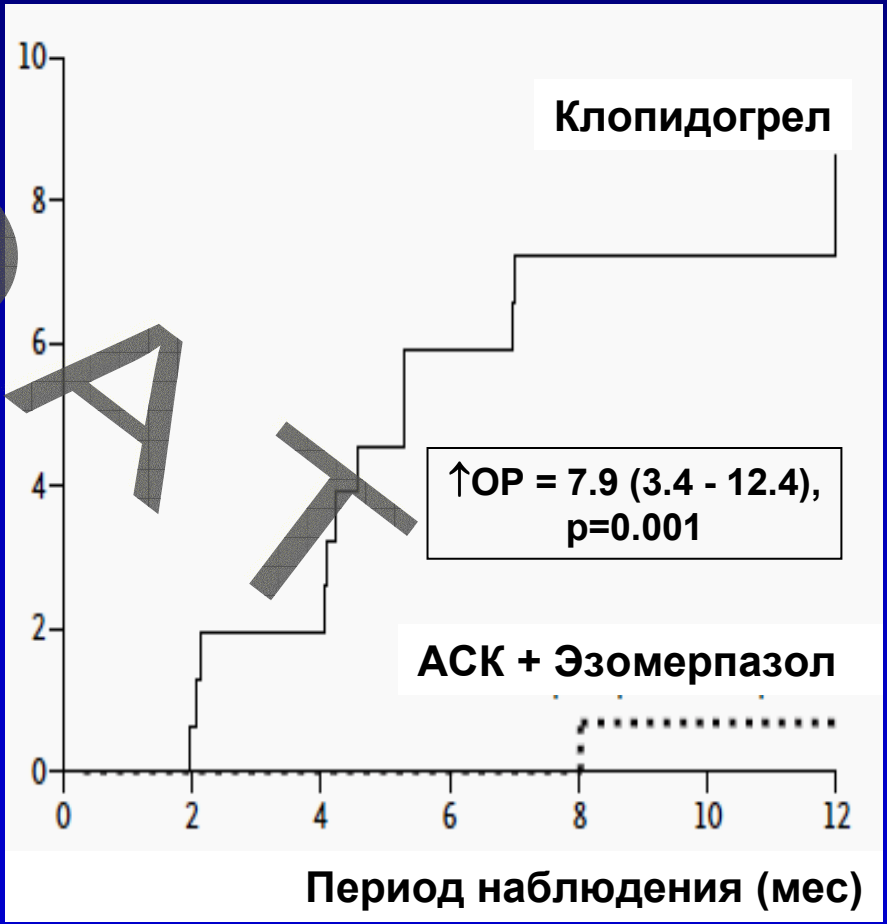
Заживление язв, эрадикация H. Pylori

Клопидогрел 75 мг/сут

АСК 80 мг/сут + Эзомепразол 40 мг/сут

Повторные кровотечения за 12 мес. наблюдения

ОР повторного кровотечения



N Engl J Med 2005;352:238-44.

Соглашение экспертов Американской Коллегии Кардиологов (ACCF), Гастроэнтерологов (ACG) и Ассоциации сердца (ACC) по снижению риска ЖКТ осложнений, связанных с приемом анитромбоцитарных препаратов и НПВС

• Риск развития осложнений со стороны ЖКТ возрастает с увеличением дозы АСК, поэтому для хронического приема следует использовать дозы, не превышающие 81 мг/сут. У больных высокого риска следует дополнительно использовать гастропротекторы.

• Покрытые и буферные формы АСК не снижают риск ЖКТ осложнений.

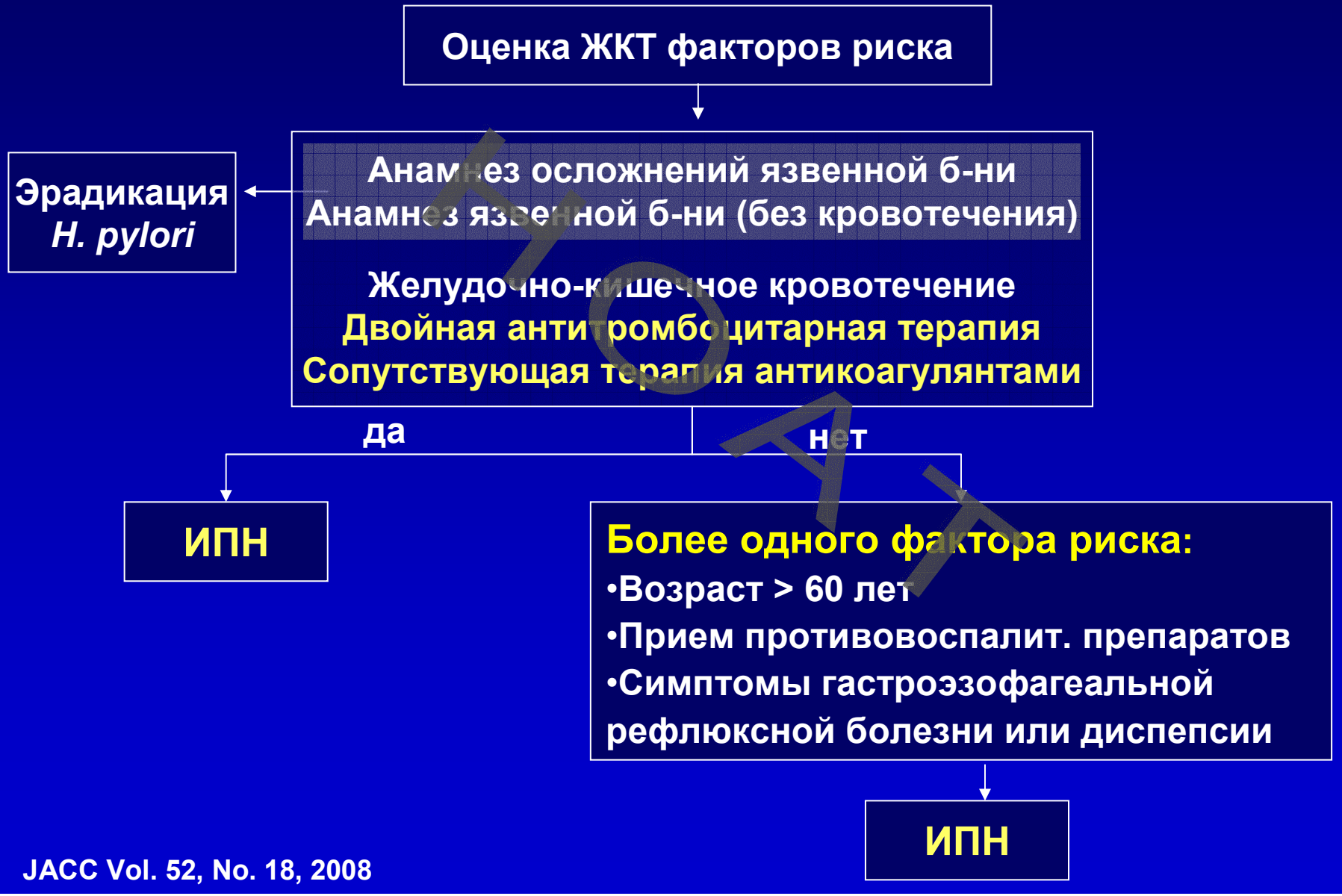
• Клопидогрел обладает ульцерогенным действием из-за ингибирования функции тромбоцитов и уменьшения высвобождения тромбоцитарных факторов роста, играющих важную роль в репарации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

• Замена АСК на клопидогрел не рекомендуется для профилактики повторных язвенных кровотечений у больных высокого риска. Такая тактика является менее эффективной, чем комбинирование АСК с ингибиторами протонного насоса.

JACC Vol. 52, No. 18, 2008

Снижение риска развития ЖКТ осложнений при приеме антиагрегантов

(соглашение экспертов ACCF, ACG и ACC; 2008 год)



JACC Vol. 52, No. 18, 2008

• Диапазон доз АСК, рекомендованный FDA для лечения атеротромбоза: 75 – 325 мг[1]

Низкие дозы АСК 75 (81) -100-150 - 160 (162) мг	• Выше безопасность • Меньше дисфункция эндотелия • Не влияют на функцию почек и уровень АД
Более высокие дозы АСК 160 (162) – 325 мг	• Выше эффективность (?) • Дополнительное противовоспалительное действие (?) • Меньше вероятность резистентности (?)

[1] www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr//102398c.txt on 22 January 2009

Резистентность к пероральным антитромбоцитарным препаратам:[1,2]

- ***Клиническая резистентность*** – неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного
- ***Лабораторная резистентность*** – недостаточное подавление показателей реактивности тромбоцитов in vitro несмотря на прием антиагреганта ⇒ *увеличение риска тромботических эпизодов (?)*[3]

НОАТ

1.«Межиндивидуальная вариабельность реакции на пероральные антиагреганты. Мнение рабочей группы по резистентности к антитромбоцитарным препаратам» Eur Heart J. 2009 Feb;30(4):426-35.

2. Рекомендации по лечению больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, ВНОК, НОАТ, 2009

3. Eikelboom et al, 2002; Gum et al, 2003; и др.

Возможные механизмы снижения чувствительности к АСК

- Низкая приверженность лечению.
- Фармакологическое взаимодействие с НПВС (ибупрофеном и напроксеном).

Соблюдение правильного режима приема АСК

- Ускоренный обмен тромбоцитов (недостаточное подавление ЦОГ-1, избыточная экспрессия ЦОГ-2 мРНК).
- Активация тромбоцитов за счет $ТХА_2$, синтезированного в лейкоцитах и макрофагах (ЦОГ-2).

Возможно увеличение дозы АСК ???

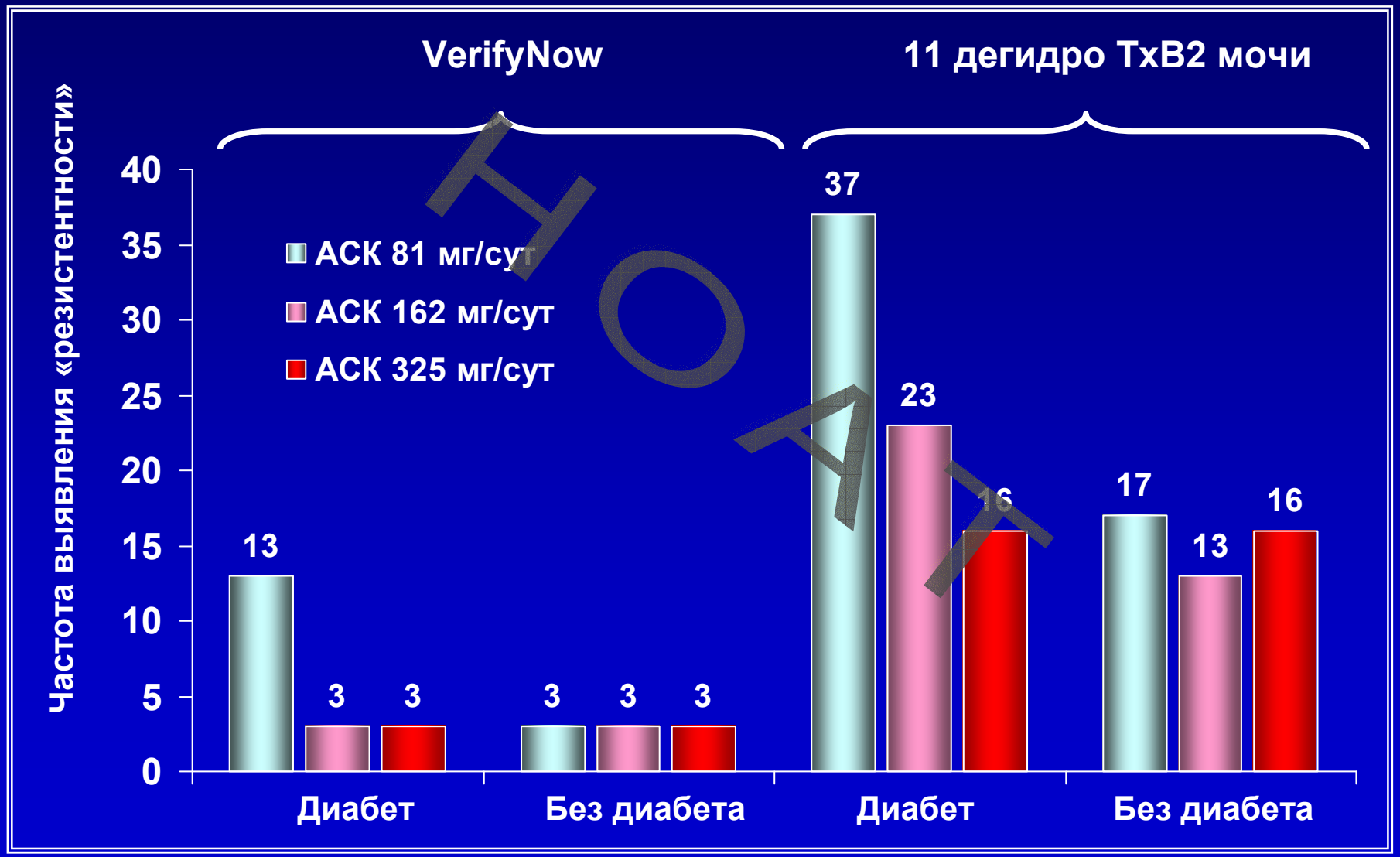
- Генетические полиморфизмы (ЦОГ-1, ГП IIIa и др.)

ПРОЕКТ

***Chest* 2008;133;199-233**

Лабораторную «резистентность» к АСК можно преодолеть, увеличив дозу препарата

Исследование ASPECT (120 больных стабильной ИБС)



Diabetes 56: 3014–3019, 2007

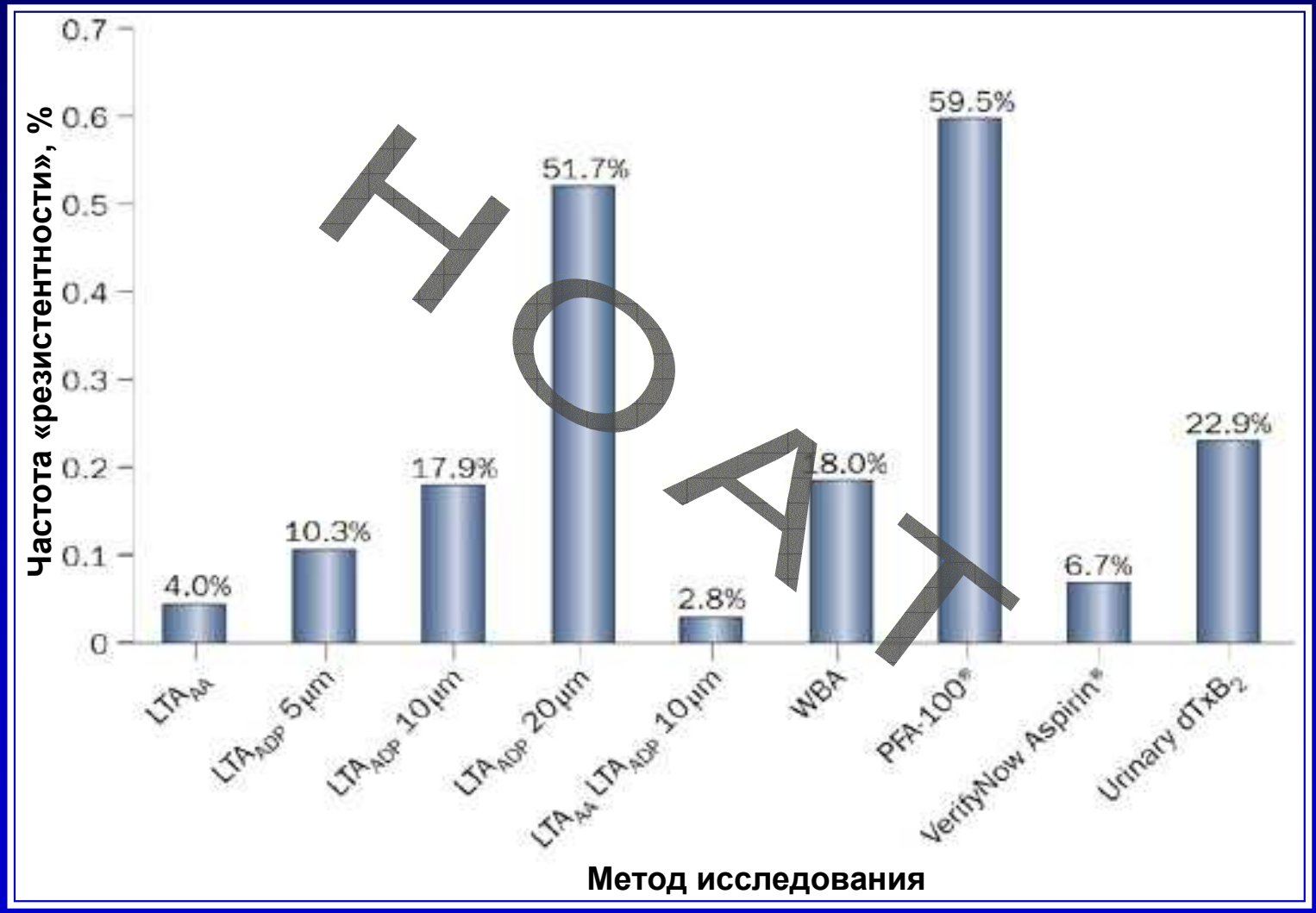
Лабораторные тесты, используемые для оценки действия антиагрегантов

Тест	Достоинства	Недостатки	АСК	Клоп
Агрегация тромбоцитов				
Оптическая	Доступность. Исторически - «золотой стандарт»	Трудоемкий, мало специфичный, нет стандартизации	+	+
Импедансная	Использует цельную кровь	Трудоемкий, дорогостоящий, нет стандартизации	+	+
Verify Now*	Экспресс-метод	Нет стандартизации	+	+
Образование тромбоцитарной пробки в условиях высокого напряжения сдвига				
PFA - 100	Экспресс-метод	Нет стандартизации, зависит от уровня vWF и гематокрита	+	-
Изменения тромбоцита, связанные с его активацией				
P-селектин, акт. GPIIb/IIIa, агрегаты тромбоцит-лейкоцит	Малый объем образца Использует цельную кровь	Трудоемкий, дорогостоящий, требующий опытного персонала (проточная цитометрия)	+	+
Фосфорилир. VASP	Специфичен в отношении блокады P_2Y_{12} рецепторов	То же	-	+
11-дегидро-тромбоксан B2 в моче	Специфичен к мишени АСК – ЦОГ-1	Трудоемкий, дорогостоящий, зависит от функции почек. Не специфичен для тромбоцитов	+	-

*** - рекомендован для клинического применения администрацией по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) США**

Clin. Cardiol. (Suppl. 1) 31, 3, I-10–I-16 (2008)

Частота выявления «резистентности» к АСК по данным различных лабораторных тестов



Lordkipanidzé M et al. Eur Heart J. 2007 Jul;28(14):1702-8.

Основные проблемы, связанные с лабораторной оценкой эффективности антиагрегантов

(мнение экспертов TIMI Study Group, 2008*)

- До сих пор нет понятного для клинициста определения (критерия) «резистентности», основанного на обнаружении взаимосвязи между клиническими исходами и ингибированием функции тромбоцитов in vitro.
- Неизвестно, результаты какого лабораторного теста могут иметь наилучшую предсказующую значимость в отношении развития клинических исходов.
- Нет ясности в отношении тактики ведения больных с нарушенной лабораторной реакцией на антитромбоцитарную терапию.

ЧОАТ

***Eugene Braunwald et al. Clin. Cardiol. (Suppl. 1) 31, 3, I-10–I-16 (2008)**