

# Ацетилсалицилова киселина в профилактиката на сърдечно-съдовите заболявания

## Има ли място дозата от 75 mg?

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Острите коронарни синдроми – нестабилна ангина, миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт, са тромбоемболчни усложнения на коронарната болест на сърцето. Те възникват въз основа на патологичното взаимодействие между тромбоцитите и съдовата стена и тромбообразуването в големите коронарни артерии. Ацетилсалициловата киселина (ASA) предотвратява тромбоцит-зависимата продукция на тромбоксан и всички медирувани от тромбоксан процеси. На това се базира приложението на ASA за целите на сърдечно-съдовата профилактика. ASA е „златният стандарт“ в профилактиката на коронарните усложнения.

ASA е медикамент на избор при първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите инциденти в антитромбоцитни дози (75–300 mg дневно). Осигурява редукция на сърдечно-съдовата инцидентност с 15% при първична и 25% при вторична профилактика. Благоприятните ефекти на ASA трябва да бъдат в добър баланс спрямо страничните ефекти на терапията, най-вече риска от кървене. Настоящите препоръки приемат този риск за приемлив, ако статистическият профил полза/риск е поне 2:1 или средният годишен риск за настъпване на съдов инцидент надвишава 1% или надвишава 10% за 10 години.

Дългосрочната терапия на пациентите с повишен сърдечно-съдов риск често изисква комбинирана терапия с медикаменти, които могат да взаимодействат с ASA. Освен за клопидогрел, синергични (адитивни) ефекти са описани за статините и оралните антикоагуланти, които са свързани с повишена тенденция за кръвоизлив и в двата случая. Някои ретроспективни проучвания показват понижена ефективност на АСЕ-инхибиторите при прием с ASA (предимно във високи дози, над 250 mg), особено при застойна сърдечна недостатъчност.

Няма съмнение, че терапията с ASA в дози между 75 и 300 mg е ефективна за целите на коронарната превенция.

Инхибицията на биосинтеза на простагландини изглежда има отношение към всички клинични ефекти на ASA. Това се отразява и в разликата в дозата при отделните клинични индикации:  $\leq 100$  mg за антитромбоцитен ефект, 500–1000 mg за аналгетичен ефект и  $> 2$  g за противовъзпалителен ефект. Не всички от множеството клинични ефекти на ASA намират приложение в клиничната практика понастоящем. Причината за това е наличието на по-ефективни и по-добре поносими терапевтични алтернативи за съответните индикации, отнасящи се до хипогликемичния, урикозурочния и токолитичния ефект.

### Клинично приложение на ASA

Интересът към ASA като терапевтичен агент е фокусиран в три области: превенция на тромбоксан-зависимата тромбоцитна активация, секреция и агрегация и последствията ѝ по отношение на образуването на тромбин, стимулация на левкоцитната функция и артериална тромбоза. Това е основният механизъм на антитромботично действие на ASA, който води до превенция на миокардния инфаркт, исхемичния инсулт и оклузиите на периферните артериални съдове.

Друг свързан с болестта фактор, който определя приложението на ASA в клинични условия, е целта и продължителността на приложението му. Приложението на ASA за повлияване на болката и фебрилитета е краткосрочно, в много случаи дори еднократно. Лечението е етиологично и симптоматично. Приложението на ASA е независимо от възрастта и в повечето случаи без да се взема в съображение наличието на съпътстващи заболявания и странични ефекти, с изключение на непоносимост от страна на стомаха. Индивидите, приемащи ASA, в повечето случаи са здрави, млади хора и приложението на медикамента е основано на собствено решение, без лекарско предписание.



Обратно на аналгетичната терапия, приложение то на ASA като антитромбоцитен медикамент е с превантивна цел. Терапията има за цел да предотврати „експлозивното“ образуване на тромбоксан от тромбоцитите и последващата тромботична артериална оклузия. Следователно, цел на терапията не е лечение, а профилактика на заболяването, и приложението на медикамента е дългосрочно, като целевата група пациенти са предимно лица над средна възраст, при които е повишен рискът от хронични заболявания, като атеросклероза и др. При тази терапия влизат в съображение и страничните ефекти на медикамента.

Най-честите нежелани лекарствени реакции на ASA са от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, болка, язви, перфорации, кървене, диария, анемия). Тези ефекти на ASA, предимно върху лигавицата на стомаха, се дължат на неговия механизъм на действие – блокиране на синтеза на простагландини, в това число и на протективните PG на стомашната лигавица.<sup>1</sup> Поставя се въпросът за безопасността на употребата върху стомашната лигавица дори и в минимални дози. Установено е, че рискът от стомашно гразнене е дозозависим.<sup>1</sup> С повишаване на дозата на ASA се увеличава и рискът от кървене (табл. 1). Тези анализи поставят на дневен ред избора на възможно най-ниската профилактична доза, която явно е 75 mg.

ASA, доза	Относителен риск (95% CI)
75 mg (n=27)	2.3 (1.2–4.4)
150 mg (n=22)	3.2 (1.7–6.5)
300 mg (n=62)	3.9 (2.5–6.3)

Табл. 1. Зависимост на гастро-интестиналния риск от дозата на ASA

Съществуват няколко подхода за минимизиране на риска от стомашно-чревно кървене:

1. Прилагане на минимална ефективна доза, тъй като рискът от хеморагия е дозозависим.
2. Едновременен прием с храна, но храната забавя резорбцията и намалява пиковата плазмена концентрация.
3. Прилагане на H<sub>2</sub>-блокери, инхибитори на протонната помпа, синтетични PGE<sub>2</sub> (мизопростол).
4. Прилагане на лекарствени форми, които не освобождават лекарството в стомаха и резорбцията се осъществява в червата – буферизирана и ентеросолвентна ASA (гастро-резистентна).

Съществува голямо разнообразие на лекарствени форми с ASA, голяма част от които са създадени именно с цел намаляване на гразнещите му ефекти върху стомашната лигавица. Най-добър протективен ефект в това отношение имат покритите или обвити таблетки ASA. Те се обвиват, за да се:

1. избегне адхезията върху хранопровода (да се улесни преглъщането и/или избегне освобождаването на активния компонент в стомаха и локалните нежелани реакции);

2. осигури лекарствена стабилност;
3. преодолее възможно инактивиране на активното вещество в стомаха и възможни нежелани реакции;
4. маскира неприятния вкус и мирис на активната субстанция.

Важно е да се отбележи, че таблетките не трябва да бъдат просто обвити с филм (филмирани таблетки), а покрити с резистентна на стомашния сок обвивка.

Въпреки че обикновено препоръчаната доза за ASA при коронарна превенция е 75–325 mg дневно, повечето препоръки предлагат доза 100 mg дневно за дългосрочна превенция. Едно от обясненията е, че дълги години практиката не разполагаше с дози по-ниски от 100 mg. Напоследък в САЩ бе пусната на пазара форма от 81 mg, а в Европа – и формата от 75 mg. В случай на остър инцидент при пациенти, които до момента не са приемали ASA, натоварващата доза трябва да бъде 250–500 mg *i.v.* или 300–500 mg през устата сгъвкан. Тук се предпочитат бързите обикновени лекарствени форми.

Ефективността на ASA при отделните състояния варира между 0 (аорто-коронарен байпас, изкуствени сърдечни клапи) и 50% (нестабилна ангина),<sup>2</sup> което дава средна стойност на протекцията 25% – често цитирана стойност от Antithrombotic Trialists' Collaboration.<sup>2</sup> Макар и математически коректна, тази стойност не е особено полезна в индивидуалната терапия, при индивидуална патологична конституция, и най-ниската ефективна доза не е задължително идентична с най-ефективната доза при тези пациенти.

## Клинични проучвания при коронарна болест на сърцето

Проучването Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT)<sup>3</sup> е първото проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, което потвърди благоприятния ефект на терапията с ASA в ниска доза при пациенти със стабилна ангина. В проучването SAPAT са включени 2035 пациенти, рандомизирани двойно-сляпо към терапия с ASA (75 mg дневно). В сравнение с контролната група (на терапия с бета-блокери), в групата на комбинирана терапия с ASA + бета-блокери се установява понижение на първичния критерий с 34% (81 спрямо 124 пациенти) (p=0.003). Заключение е, че добавката на ASA в ниска доза към бета-блокери е свързана със значим благоприятен ефект спрямо риска от настъпване на първи миокарден инфаркт при пациенти със симптоматична стабилна ангина.<sup>3</sup>

Подобни резултати са установени и в подгрупата пациенти със стабилна ангина в проучването USPHS. Наблюдава се понижение с 87% на риска от настъпване на първи миокарден инфаркт в групата на терапия с ASA спрямо плацебо (p<0.001). Сърдечно-съдовата



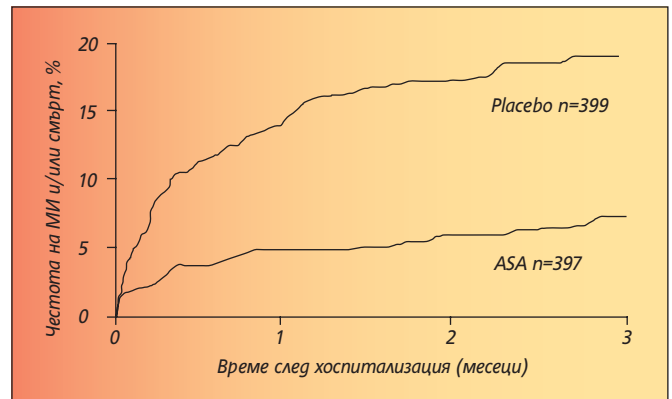
смъртност обаче остава непроменена, вероятно поради повишението на честотата на инсултите в групата на терапия с ASA.<sup>4, 5</sup>

Тези контролирани, рандомизирани проучвания, с добре дефинирани популации пациенти, са от изключително значение за оценката на профила полза/риск на ASA. Те не са представителни по отношение на рутинното приложение на медикамента в общата популация. Тук наблюдационните проучвания могат да предоставят допълнителна информация. Едно такова проучване изследва възможните благоприятни ефекти на терапията с ASA при пациенти с известна или предполагаема коронарна болест.

Кохорта от 6174 пациенти, последователно преминали през стрес-ехокардиография за оценка на известна или предполагаема коронарна болест, е проследена за среден период от 3.1 години. На базата на анамнезата и мнението на лекуващия лекар, на 37% от пациентите (2310 пациенти) е назначена терапия с ASA, веднъж дневно или веднъж на два дни. Критерий на проучването е смъртността и идентификацията на характеристиките на пациентите, предсказващи максималната абсолютна полза от терапията с ASA по отношение на смъртността.

През периода на проследяване смърт е настъпила при 4.5% от пациентите от двете групи и смъртността не е свързана с терапията с ASA. При ажустирание по отношение на броя на променливите, рискът за настъпване на смърт е сигнификантно по-нисък при пациентите на терапия с ASA (HR 0.53; 95% CI: 0.40–0.78;  $p < 0.001$ ). Характеристиките на пациентите, асоциирани с максимална редуция на смъртността при терапия с ASA, са по-висока възраст, известна коронарна болест и намален физически капацитет. Заключение на изследователите е, че терапията с ASA при тези пациенти може да редуцира общата смъртност в дългосрочен план.<sup>6</sup>

За разлика от стабилната ангина, която се развива прогресивно и предизвиква исхемична симптоматика, когато кислородните нужди на миокарда превишат капацитета на коронарните артерии за кислородна доставка, острите коронарни синдроми, като нестабилна ангина, миокарден инфаркт и внезапна сърдечна смърт, обичайно възникват като внезапни, непредвидими инциденти и често, но не винаги се дължат на руптура на атеросклеротичната плака. Руптурата на плаката е асоциирана с тромбоцитна активация и едновременно масивно повишение на синтеза на тромбоксан. При персистирание на тромботичната оклузия за продължителен период от време настъпва увреждане на миокарда дистално от мястото на оклузия, с евентуално настъпване на некроза на тъканта, изявяваща се чрез елевация на ST-сегмента и последваща поява на патологичен Q-зъбец – остър миокарден инфаркт със ST-елевация. Тромбоцитите бързо адхезират



Фиг. 1. Проучването RISC – намаляване на честотата на миокардните инфаркти и смъртността при болни с нестабилна ангина или инфаркт без Q-зъбец с ASA (75 mg/ден) (+хепарин) през първите 3 месеца след остро коронарно събитие<sup>11</sup>

към мястото на руптура на плаката. Те се активират и започват да секретират съдържимото на гранулите си, като същевременно формират ядрото на нарастващия тромб, който може евентуално да затвори лумена на артерията. Дори след успешно отстраняване на формирания тромб чрез перкутанна транслуменална коронарна ангиопластика (PTCA) или тромболиза, руптуриралата плака остава място на повишена адхезия и агрегация на тромбоцитите за продължителен период от време, което води до нарастване на формираните се тромб и дори на тромб, който отново да причини оклузия на съда. След настъпване на остър исхемичен инцидент циркулиращите тромбоцити са в хиперреактивно състояние и това състояние се задържа за продължителен период от време.

Тромбоцитната хиперреактивност, повишената продукция на тромбоксан и тромбин и стимулацията на коагулационната каскада по принципа на положителната обратна връзка водят до допълнителна активация на тромбоцитите, образуване на тромбин и вазоконстрикция. Това дава основание за дългосрочна продължителна превенция на атеротромботичен инцидент чрез терапия с ASA и други антитромбоцитни медикаменти.

Проучването Veterans Administration Cooperative Study<sup>7</sup> е първото рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, оценяващо протективната ефективност на ASA по отношение на честотата на настъпване на миокарден инфаркт и смъртността поради миокарден инфаркт при пациенти с нестабилна ангина. Терапията с ASA, 325 mg, редуцира и двата параметъра с 51% в рамките на 3-месечния период на проследяване. Подобни резултати са получени и в три други проучвания<sup>8-11</sup> – около 50% редуция на риска за настъпване на нов остър исхемичен инцидент при тази високо-рискова група пациенти. Максимален терапевтичен ефект се постига рано, в рамките на 1 месец, и до края на първата година не се наблюдава до-



пълнително подобрене (фиг. 1).<sup>10, 11</sup> На базата на тези данни ASA се приема като стандартен медикамент в превенцията на острия коронарен синдром.

Възниква и въпросът защо само половината от пациентите на профилактика с ASA имат полза от нея, дори при клинични ситуации със значимо повишено образуване на тромбозан. Вероятно при голяма част от пациентите се осъществява достатъчна блокада на тромбоцит-зависимата продукция на тромбозан (>95% от количеството на тромбозан в серума). Отговорът на този въпрос не е известен, тъй като няма проведени проспективни проучвания, изследващи зависимостта между инхибицията на тромбозановата продукция и клиничния изход, а така също поради факта, че тромбоцитните функционални тестове зависят от много фактори и могат да дават различни резултати. Обяснението за тези феномени се крие не толкова в „аспириновата резистентност“, а по-скоро в неуспеха на терапията поради наличието на други тромбоцит-активиращи фактори и/или вазоконстриктори, които могат да имат отношение към ангиозните пристъпи и са по-слабо чувствителни на инхибицията с ASA.<sup>12</sup> Тук се отнасят АДФ, норадреналин, невропептид Y, левкопоетин C<sub>4</sub>/D<sub>4</sub>, ендотелин и др., и могат да бъдат отговорни за провокирането на исхемична атака при състояние на хиперреактивност на гладката мускулатура на коронарните артерии.<sup>13</sup> Има аргументи в полза на комбинираната терапия с ASA и други антитромбоцитни агенти, като АДФ-рецепторните антагонисти, при пациенти с повишен риск. Наличните проучвания показват повишена ефективност на комбинираната терапия в сравнение с монотерапията с ASA, съпътствана обаче с повишен риск за настъпване на кръвоизлив.<sup>14</sup>

ASA е медикамент на първи избор в дългосрочната превенция на миокардния инфаркт и инсулта, както показват резултатите от мета-анализа Antithrombotic Trialists, обхващащ всички рандомизирани проучвания за вторична профилактика, публикувани до 1997 година. С изключение на проучването CAPRIE, тези проучвания изследват основно ASA. Ефективността на профилактиката с ASA става ясна при оценката на честотата на съдовите инциденти след преустановяване на терапията с медикамента.<sup>15, 16</sup> Друг важен въпрос е изборът на подходяща дозировка. Дискусиите по този въпрос започнаха веднага след публикуване на резултатите от първите рандомизирани проучвания с ASA при пациенти с нестабилна ангина. Идеята е била да се установи най-ниската ефективна доза с цел предотвратяване на дозо-зависимите странични ефекти, особено на нивото на стомаха, при осигуряване на максимална протекция, сигурност и достатъчна (>90%) инхибиция на тромбоцит-зависимото образуване на тромбозан.

Едно от първите проучвания, изследващи този въпрос, е проучването Cottbus Reinfarction Trial, провежено от Forster et al. в Германия.<sup>17</sup> В това проспективно популационно проучване са включени всички пациенти на възраст под 70 години на територията на Котбус, Германия, страдащи от остър миокарден инфаркт в периода 1981–1983 г. След първоначално приложение на 2x5000 IU хепарин през първите 4 дни след острия инцидент, терапията е продължена с ASA, 1000 mg дневно, през първите 2 седмици. 701 пациенти впоследствие са рандомизирани към терапия с ASA, 30 mg веднъж или два пъти дневно, или терапия с ASA в доза 1000 mg дневно, в зависимост от локализацията на болницата. Проучването има за цел да съпостави ефективността на ASA в доза 1000 mg и 30 (60) mg и да оцени нивото на страничните ефекти в групата на ниско-дозова терапия. Проучването няма плацебо-група. След 2-годишен период на проследяване се установява сигнификантна редуция на честотата на реинфарктите в групата на терапия с 30 mg ASA в сравнение с групата на терапия с 1000 mg ASA – с 58%. Тези благоприятни ефекти от терапията с ASA все още се установяват 4 и 6 години след края на проучването (проучването е продължено по отворен тип) – честотата на нефталния миокарден инфаркт е редуцирана с 50% при пациентите на преходна терапия с 30 mg ASA спрямо пациенти на преходна терапия с 1000 mg ASA. Заключение на изследователите е, че ASA в дневна доза 30 mg е ефективна за целите на вторичната профилактика на миокардния инфаркт. Приложението на повисоки дози не е необходимо и дори може да е свързано с повишена честота на страничните ефекти.<sup>18</sup>

Това е първото проучване, което доказва ефективност на ниско-дозовата терапия с ASA за целите на вторичната превенция на миокардния инфаркт. Това проучване постави начало и на много противоречиви дискусии относно дизайна на проучването (инициална терапия с ASA във висока доза), селекция на пациентите (липса на рандомизация и разпределение на пациентите по терапия, специфична за отделните болнични заведения), хетерогенност по отношение на критериите за включване и съпътстващата терапия, възможни проблеми със следването на протокола от пациентите, липса на плацебо-група. Липсата на плацебо-контрол по време на провеждането на проучването не дава възможност за оценка на дългосрочната ефективност на профилактиката с ASA. Остава въпросът дали ASA в дневна доза 30 mg е достатъчен за ефективна инхибиция на образуването на тромбозан.<sup>24</sup> От значение е фактът, че всички пациенти, независимо от последващата терапевтична схема на рандомизация, са получавали ASA в доза 1000 mg дневно в началния постинфарктен период (5–14 ден след острия инцидент).



## Заклучение

ASA е „златният стандарт“ в профилактиката на коронарните усложнения при пациентите с доказана коронарна болест на сърцето. Най-ниските дози (75 mg, 81 mg и 100 mg) са най-подходящи както за монотерапията, така и в комбинираната с клопидогрел и

празугрел профилактика. Отношението полза/риск от кървене при тези дози е най-ниско. Независимо от убедителните доказателства за големите ползи от ASA, в България приложението е неоптимално и трябва да се замислим защо част от болните с доказана коронарна болест на сърцето не получават ASA, подобно на другите страни от Европейския съюз.<sup>19</sup>

## Книзопис

1. Lanas, A.I., Arroyo, M.T., Esteva, F. et al. Aspirin related gastrointestinal bleeders have an exaggerated bleeding time response due to aspirin use. *Gut* 1996; 39, 654–660.
2. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal* 2002; 324, 71–86.
3. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B. et al. for the Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic stable angina pectoris. *Lancet* 1992; 340, 1421–1425.
4. Ridker P, Manson J, Gaziano M. et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina: a 2544 Clinical Applications of Aspirin randomized, placebo-controlled clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 1991; 114, 835–839.
5. Willard JE, Lange RA, Hillis LD. Current concepts: the use of aspirin in ischemic heart disease. *The New England Journal of Medicine* 1992; 327, 175–181.
6. Gum PA, Thamilarasan M, Watanabe J. et al. Aspirin use and all-cause mortality among patients being evaluated for known or suspected coronary artery disease. *The Journal of the American Medical Association* 2001; 286, 1187–1194.
7. Lewis HD, Davis JW, Archibald DG. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative study. *The New England Journal of Medicine* 1983; 309, 396–403.
8. Cairns JA, Gent M, Singer J. et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina: results from a Canadian Multi-center Trial. *The New England Journal of Medicine* 1985; 313, 1369–1375.
9. Theroux P, Ouimet H, McCans J. et al. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *The New England Journal of Medicine* 1988; 319, 1105–1111.
10. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336, 827–830.
11. Wallentin LC. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. Research group on instability in coronary artery disease in Southeast Sweden. *Journal of the American College of Cardiology* 1991; 18, 1587–1593.
12. Vejar M, Fragasso G, Hackett D. et al. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thrombosis and Haemostasis* 1990; 63, 163–168.
13. Maseri A, Davies G, Hackett D. et al. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation* 1990; 81, 1983–1991.
14. CURE-Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345, 494–502.
15. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P. et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45, 456–459.
16. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostini P. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal* 2006; 27, 1667–1674.
17. Hoffmann W, Forster W. Two year Cottbus reinfarction study with 30 mg aspirin per day. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 1991; 44, 159–169.
18. Hoffmann W, Nitschke M, Muehle J. et al. Reevaluation of the Cottbus reinfarction study with 30mg aspirin per day, 4 years after the end of the study. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 1991; 42, 137–139.
19. Gotcheva N, B. Georgiev, V. Baytcheva, D. Gotchev. Primary cardiovascular prevention: interventions and outcomes. *Eur H J* 2011; 32 (Abstract Supplement ), 224–225.