

Ацетилсаліцилова кислота у пацієнтів без кардіоваскулярних захворювань: нові дослідження та особливості національної профілактики

Незважаючи на досягнення у розумінні патогенезу атеросклерозу, кардіоваскулярні захворювання (КВЗ) залишаються провідною причиною смертності в усьому світі. У дослідженні INTERHEAT було продемонстровано, що шляхом впливу на змінювані фактори КВ-ризик смертність від КВЗ можна зменшити на 90%, зокрема на 50% – завдяки модифікації способу життя та на 40% – за допомогою медикаментозної профілактики (Yusuf S. et al., 2004). Важливою складовою останньої є застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у низьких дозах, яка за умови довгострокового комплаєнсу ефективно попереджає атеротромботичні події у пацієнтів із високим КВ-ризиком.

У вторинній профілактиці, тобто в осіб із діагностованими КВЗ, доцільність щоденного пожиттєвого прийому АСК є беззаперечною (рівень доказів А, клас рекомендації I). Водночас підходи до первинної профілактики відрізняються у різних регіонах світу: Європейське товариство кардіологів (ESC) з 2016 р. не рекомендує антитромбоцитарну терапію пацієнтам без КВЗ, натомість в оновлених настановах Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2019) позиції АСК у первинній профілактиці збереглися. У цій статті розглянуто ключові європейські й американські дослідження із застосування АСК у первинній профілактиці, клінічні рекомендації та відмінності у веденні хворих групи КВ-ризик у Європі та США, суперечливі результати нещодавніх досліджень у пацієнтів середнього ризику та їхнє значення в реаліях вітчизняної медицини.

Західна Європа Клінічні дослідження

British Male Doctors Study (BMD, 1988) було першим великим дослідженням із вивчення АСК у первинній профілактиці. У ньому взяли участь 5139 здорових лікарів-чоловіків, дві третини з яких протягом шести років щоденно приймали АСК. Результати показали значне зниження відносного ризику транзиторних ішемічних атак (ТІА) (приблизно на половину) і тенденцію до меншої загальної смертності (на 10%) у групі АСК.

В іншому британському випробуванні Thrombosis Prevention Trial (1998) головними ефектами АСК було зниження всіх подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця (ІХС), на 20%, переважно за рахунок зменшення ризику нефатальних подій на 32% порівняно із плацебо.

Hypertension Optimal Treatment (HOT, 1998) – це велике міжнародне дослідження за участю 26 країн, хоча значна кількість пацієнтів були з Європи. Загалом 18 тис. чоловіків і жінок віком від 50 до 80 років із добре контрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) рандомізували для щоденного прийому АСК або плацебо. Після майже чотирьох років спостереження відносний ризик ІМ був на 36% нижчим у групі АСК.

В італійському дослідженні Primary Prevention Project (PPP, 2001) вивчали ефективність АСК та/або вітаміну Е у пацієнтів із ≥ 1 фактором КВ-ризик. Випробування було зупинене достроково через значну користь АСК порівняно з контролем: після 3,7 року спостереження ризик первинної кінцевої

точки (КВ-смерть, інсульт або інфаркт міокарда [ІМ]), усіх КВ-подій та КВ-смерті при застосуванні АСК знижувався на 41, 31 та 68% відповідно. Варто зазначити, що вітамін Е у первинній профілактиці виявився неефективним.

Клінічні рекомендації

У європейських настановах із профілактики КВЗ у клінічній практиці (2003) зазначалося, що у безсимптомній популяції з високим ризиком, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) та/або АГ, АСК у низьких дозах може зменшувати ризик КВ-подій. Відповідно до рекомендацій ESH/ESC (2003), у популяції пацієнтів із АГ АСК у низьких дозах є корисною, тобто зменшує вірогідність розвитку ІМ більшою мірою, ніж підвищує ризик кровотеч (у хворих віком від 50 років навіть із помірним зростанням сироваткового рівня креатиніну або 10-річним загальним КВ-ризиком $\geq 20\%$). У версії цих рекомендацій за 2012 р. вказувалося, що первинна профілактика АСК може розглядатися в осіб з АГ зі зниженою нирковою функцією або високим КВ-ризиком.

У 2014 р. робоча група із тромбозу ESC вивчила наявні результати рандомізованих контрольованих досліджень і метааналізів та дійшла висновку, що застосування АСК для первинної профілактики можна розглядати в пацієнтів обох статей із 10-річним ризиком тяжких КВ-подій (смерть, ІМ, інсульт) $>20\%$.

У європейських настановах із профілактики КВЗ 2016 р. антитромбоцитарну терапію (зокрема АСК) не рекомендовано пацієнтам без діагностованих КВЗ через підвищений ризик кровотеч. В обґрунтованні цієї рекомендації наводиться японське дослідження JPPP, в якому низькодозова терапія АСК в осіб віком 60-85 років з АГ, дисліпідемією або ЦД не суттєво зменшувала ризик первинної кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть, нефатальні інсульт та ІМ) після п'яти років спостереження, при тому, що у групі АСК статистично значимо знижувався ризик нефатального ІМ на 70% і ТІА – на 51%. Варто зазначити, що серед розвинених країн Японія є унікальною в тому, що має найнижчу смертність від ІХС та інсульту з поправкою на вік (Ogata S. et al., 2019). Завдяки ефективному контролю факторів ризику, передусім куріння, підвищеного артеріального тиску й дисліпідемії, КВ-смертність у Японії продовжує знижуватися впродовж останніх 30 років, навіть попри певну «вестернізацію» дієтичних уподобань. Отже, перенесення результатів дослідження JPPP щодо доцільності

первинної профілактики АСК на європейську популяцію є суперечливим та неоднозначним кроком.

США Клінічні дослідження

Крім вищезгаданого міжнародного випробування HOT, у США проводилися два масштабні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження АСК у первинній профілактиці: Physicians' Health Study (PHS, 1989) та Women's Health Study (WHS, 2005). У PHS взяли участь понад 22 тис. чоловіків, за якими спостерігали протягом п'яти років. У групі АСК було відзначено зниження відносного ризику першого ІМ на 44%, нейтральний вплив на загальну частоту інсульту й незначне підвищення ймовірності гастроінтестинальних кровотеч. У випробуванні WHS майже 40 тис. жінок приймали АСК або плацебо впродовж 10 років. Результати показали відсутність впливу АСК на ризик фатального і нефатального ІМ, проте було досягнуто зниження відносного ризику ішемічного інсульту на 24% без підвищення ймовірності розвитку геморагічного інсульту. Аналіз підгруп показав, що в жінок віком від 65 років відбувалося зменшення відносного ризику КВ-подій на 26%.

Клінічні рекомендації

У 2012 р. згідно з рекомендаціями Американської колегії торакальних лікарів (ACCP), АСК доцільно призначати для профілактики атеротромботичних подій усім дорослим віком ≥ 50 років.

Відповідно до настанов робочої групи із профілактичних заходів США (USPSTF, 2016), використання АСК у низьких дозах із метою первинної профілактики КВЗ і колоректального раку рекомендоване чоловікам та жінкам віком 50-59 років з 10-річним КВ-ризиком $\geq 10\%$ й очікуваною тривалістю життя ≥ 10 років, які не мають підвищеної вірогідності кровотеч і готові приймати АСК принаймні 10 років; у віковій групі 60-69 років із 10-річним КВ-ризиком $\geq 10\%$ первинну профілактику АСК варто застосовувати в індивідуальному порядку.

У березні поточного року були опубліковані настанови ACC/AHA, відповідно до яких первинну профілактику АСК у низьких дозах (75-100 мг/добу) рекомендовано чоловікам і жінкам віком від 40 до 70 років, які мають збільшений КВ-ризик, але без підвищеної ймовірності розвитку кровотеч (найвищий рівень доказів А). При цьому наголошується, що первинна профілактика АСК

у сучасних умовах зберігає вигідний баланс співвідношення користь/ризик. На відміну від попередніх настанов, у нових рекомендаціях зазначено, що, приймаючи рішення щодо призначення АСК пацієнтам без КВЗ, не слід зважати на розрахований 10-річний ризик КВ-подій. Натомість необхідно брати до уваги всі наявні фактори ризику кожного пацієнта, зокрема обтяжений сімейний анамнез, нездатність досягти цільових рівнів ліпідів і глюкози, а також значне підвищення оцінки кальцифікації коронарних артерій.

Дослідження з первинної профілактики у пацієнтів середнього ризику

Восени 2018 р. завершено три великі дослідження, метою яких було вивчити ефективність низькодозової АСК у пацієнтів без КВЗ, що на момент включення мали середній розрахований ризик КВ-подій.

У дослідженні ASCEND15480 пацієнтів із ЦД рандомізували для щоденного прийому АСК або плацебо. Після спостереження тривалістю в середньому 7,4 року прийом АСК асоціювався з абсолютним зниженням загальної частоти ІМ, інсульту та судинної смерті на 1,1% (8,5 vs 9,6%; $p=0,01$) та подібним абсолютним підвищенням частоти великих кровотеч на 0,9% (4,1 vs 3,2%; $p=0,003$).

У дослідженні ARRIVE12546 пацієнтів без ЦД та з 10-річним ризиком великих КВ-подій 10-20% частота досягнення первинної кінцевої точки (КВ-смерть, ІМ, нестабільна стенокардія, ТІА та інсульт) після п'яти років спостереження загалом не відрізнялася у групах АСК та плацебо. Проте у пацієнтів із комплаєнсом $>60\%$ прийом АСК асоціювався зі зниженням частоти всіх ІМ та нефатальних ІМ на 47% ($p=0,0014$) і 45% ($p=0,0056$) відповідно. Поширеність гастроінтестинальних кровотеч (переважно легких) була вищою у групі АСК, ніж плацебо (0,97 vs 0,46% відповідно; $p=0,0007$), проте за частотою фатальних кровотеч групи не відрізнялись.

Зрештою, у дослідженні ASPREE перевіряли доцільність профілактики АСК у здорових осіб похилого віку. До участі залучали пацієнтів ≥ 70 років без кардіоваскулярних, цереброваскулярних захворювань і деменції. Після майже п'яти років спостереження частота первинної кінцевої точки (смерть від будь-яких причин, деменція або фізична неадекватність) становила 21,5 на 1000 пацієнто-років у групі АСК порівняно із 21,2 на 1000 пацієнто-років у групі плацебо ($p=0,79$) при вищій частоті кровотеч у разі лікуванні АСК.

Інтерпретація результатів нових досліджень

Які ж висновки можна зробити на підставі результатів досліджень ASCEND, ARRIVE та ASPREE? По-перше, після аналізу остаточних даних став зрозумілим їхній головний методологічний недолік. Ці випробування не мали

достатньої статистичної сили, щоб продемонструвати ефект лікування АСК у популяції із середнім КВ-ризиком. На момент включення учасники дійсно мали середній ризик, але наприкінці спостереження багато хто перейшов до категорії низького, що пов'язано з постійним удосконаленням стандартів медичної допомоги. Через це реальна частота КВ-подій виявилася значно меншою за ту, яка була необхідна для демонстрації статистично значимого корисного ефекту АСК.

По-друге, терапевтичний ефект АСК міг не проявитися через специфічну лікарську форму. В усіх трьох дослідженнях використовували 100 мг АСК у кишковорозчинній оболонці (тоді вважалося, що вона може захистити шлук від пошкоджувальної дії препарату). Проте на сьогодні встановлено, що така оболонка може бути причиною резистентності до лікування.

Наприклад, у дослідженні D. Cox і співавт. (2006) вивчали, чи є аспірин у кишковорозчинній оболонці співставним за ефективністю зі звичайним в еквівалентних дозах у здорових волонтерів. Виявилось, що аспірин, вкритий кишковорозчинною оболонкою, є менш дієвим за простий. Нижча біодоступність цього препарату і погана абсорбція з вищого рН середовища тонкої кишки призводять до недостатнього інгібування тромбоцитів.

По-третє, знову було продемонстровано, що довготривала прихильність до низькодозової терапії АСК є визначним фактором досягнення кардіопротекторних ефектів. Так, у загальній популяції учасників дослідження ARRIVE прийом АСК не знижував частоти КВ-подій. Проте у підгрупі пацієнтів із високим комплаєнсом (прийом >60% призначених доз) терапія АСК значно впливала на зменшення частоти ІМ, а зниження відносного ризику первинної кінцевої точки (на 19%) ледь не досягло статистичної значимості ($p=0,07$). У дослідженні ASPREE низька прихильність до лікування (наприкінці спостереження АСК приймали лише дві третини хворих, початково рандомізованих на цю терапію) також могла бути причиною недосагнення статистично значимого зниження КВ-подій.

Особливості підходів до первинної профілактики АСК: США, Західна Європа, Україна

За виключенням цюгорічних настанов АСС/АНА, американські та європейські рекомендації щодо призначення АСК у первинній профілактиці покладаються на шкали для стратифікації пацієнтів за 10-річним ризиком кардіоваскулярних (або атеросклеротичних) подій. Фрамінгемська шкала, розроблена на підставі даних дослідження Framingham Heart Study в американській популяції (розпочате 1948 р. і триває досі), має істотні обмеження. Передусім вона дозволяє розрахувати тільки вірогідність майбутніх подій, асоційованих з ІХС, але не прогнозує загальний КВ-ризик, який, окрім ІМ, включає інсульт, ТІА і серцеву недостатність. Крім того, в інших популяціях фрамінгемська шкала може значно переоцінювати або недооцінювати ризик. Те саме стосується шкали ASCVD, розробленої для прогнозування ризику атеросклеротичної кардіоваскулярної хвороби у чоловіків і жінок віком від 40 до 79 років на підставі даних, отриманих у 1990-х рр. у США.

Європейська модель SCORE, яка з'явилася у рекомендаціях ESC (2003), створювалася ретроспективно з використанням даних 12 європейських досліджень, що проводили у 1967-1991 рр. Головним недоліком цієї шкали є те, що вона прогнозує тільки ризик смерті від КВЗ, не враховуючи нефатальні події, хоча й призначена для первинної профілактики. Також SCORE можна застосовувати лише у пацієнтів віком до 65 років включно.

Застосування різних інструментів для стратифікації пацієнтів за КВ-ризиком є не єдиним потенційним чинником того, що підходить до застосування АСК у первинній профілактиці в США та Європі відрізняються. Відповідно до Атласу хвороби серця та інсульту ООН, країни

Західної Європи, особливо Франція і Велика Британія, мають дуже сприятливу ситуацію із КВ-ризиком, поступаючись тільки Японії. Кардіоваскулярне здоров'я американської популяції хоча й покращується, але все одно залишається гіршим порівняно із Західною Європою. Крім того, охорона здоров'я у США відрізняється прагматичністю та завжди враховує економічну складову. Так, у нещодавньому дослідженні було встановлено, що оптимальне застосування АСК у первинній профілактиці (охоплення 90% пацієнтів замість існуючого 32%) дозволить попередити 367 нефатальних ІМ, 232 ішемічних інсультів і 60 випадків смерті на кожний 1 млн населення, що навіть за додаткової кількості гастроінтестинальних кровотеч і геморагічних

інсультів (169 та 98 відповідно) забезпечить економію приблизно 1,37 млрд доларів за 5-річний період (Carlton R. et al., 2018).

Варто зауважити, що вищенаведені шкали для стратифікації за групами ризику розроблялися на підставі епідеміологічних даних, отриманих у західних популяціях, і тому не повністю підходять для використання в Україні. Зокрема найчастіше застосовувана шкала SCORE з великою ймовірністю буде недооцінювати ризик, про що попереджає ESC. Щодо сучасних об'єктивних методів прогнозування атеросклеротичних ускладнень, як-от вимірювання кальцію у коронарних та сонних артеріях, в Україні вони залишаються малодоступними.

Продовження на стор. 34.

КАРДІО МАГНІЛ

Маленькі сердечка для великих сердець

- ♥ Профілактика тромбоутворення¹
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакологічна група:** Антитромботичні засоби. **Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину.** Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анагетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання.** Остра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Пептичність до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність легкого ступеня, комбінація з метилпрексамом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті проноси та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Вислідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астма-тичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кровив'якна, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дишальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. л. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник:** Takeda GmbH, місце виробництва Орансбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. **Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів** і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. **1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. **2.** Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. **3.** Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **ТОВ «Такеда Україна»:** 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Виробляється в Німеччині³

КАРДІО МАГНІЛ
АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ
Ацетилсаліцилова кислота
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг
30 таблеток

UIMMAGN018/0003

