



В.А. Скибчик

Ефективність ацетилсаліцилової кислоти захворювань: від обережних пропозицій

для
до

Основною причиною передчасної смерті населення в більшості країн світу залишаються захворювання серцево-судинної системи, пов'язані з атеросклерозом та тромбозом.

Клінічні прояви атеротромбозу залежать від локалізації атеросклерозу та розміру тромбів і реалізуються у вигляді ішемічної хвороби серця (ІХС), ішемічного інсульту та захворювань периферичних артерій. Зазначені серцево-судинні захворювання (ССЗ) зумовлюють значну інвалідизацію населення та залишаються провідною причиною втрати працездатності: у найближчі 10 років у всьому світі очікується зростання кількості непрацездатного населення до 150 млн осіб (1990 р. – 80 млн) [10]. Якщо додатково врахувати прогнози фахівців про очікуване зростання щорічної світової смертності від ССЗ до 24 млн летальних випадків у 2030 р., стає очевидним, що переважна більшість країн матиме колосальні прямі та непрямі економічні втрати. Зокрема, вже сьогодні лише в Європі вони становлять близько 192 млрд євро, тому питання ефективності первинної профілактики, особливо в Україні, яка відноситься до країн із високим ризиком серцево-судинної смерті, є надзвичайно гострим та актуальним [10]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) заявила, що понад 3/4 усіх смертей від ССЗ можна попередити за допомогою відповідних змін способу життя. У цьому аспекті поява оновлених Європейських клінічних рекомендацій щодо профілактики ССЗ (перегляд 2012 р.), що базуються на серцево-судинній епідеміології і доказовій медицині, є вагомим стимулом до дій для всіх клініцистів XXI століття.

Первинна профілактика — стратегія високого серцево-судинного ризику

В ідеалі профілактика повинна розпочинатися в період внутрішньоутробного розвитку і тривати до закінчення життя. У повсякденній практиці профілактичні заходи, як правило, поширюються на осіб середнього та похилого віку, у яких уже встановлені ССЗ (тобто проводиться вторинна профілактика), та осіб із високим ризиком розвитку серцево-судинних подій (наприклад, чоловіків або жінок із комбінацією кількох факторів ризику, як-от: куріння, підвищений артеріальний тиск (АТ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія (тобто, первинна профілактика). На сьогодні виділяють 2 підходи до профілактики: популяційну стратегію і стратегію високого ризику [10]. Перша направлена на зниження поширеності ССЗ на популяційному рівні через зміну способу життя і покращення екології (наприклад, заборона куріння в громадських місцях, зменшення споживання солі). Стратегія високого ризику включає профілактичні заходи, направлені на зниження рівня факторів ризику серцево-судинних подій (артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, ЦД, ожиріння, гіподинамії тощо) в групі дуже високого ризику, до якої належать особи без ССЗ або з встановленими ССЗ. Вважається, що максимальний профілактичний ефект досягається у випадку одночасного використання обох стратегій.

Визначальною в рекомендаціях із серцево-судинної профілактики (2012) є оцінка серцево-судинного ризику (ССР), що дає можливість прийняти рішення щодо подальшого підходу та початку медикаментозного лікування. У європейських країнах для оцінки ризику використовують шкалу SCORE. Вона дозволяє визначити ймовірність ризику першої летальної події (раптової смерті, інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або іншого оклюзійного захворювання, зумовленого атеросклеротичним ураженням), у найближчі 10 років; тобто система SCORE спрямована на виявлення та попередження патології у відносно здорових осіб. Пацієнти, у яких мали місце випадки ССЗ (наприклад, ІМ, інсульт тощо), належать до групи дуже високого ризику смерті і потребують активного втручання, що має на меті корекцію способу життя, та інтенсивної медикаментозної терапії, тож оцінювати їх за шкалою SCORE немає потреби. Наступною особливістю системи SCORE є ідентифікація 4 рівнів ССР: дуже високого, високого, середнього (помірного) і низького. Це корелює з оцінкою ризику серцево-судинної смерті в найближчі 10 років за системою SCORE понад 10% (дуже високий), 5-10% (високий), 1-5%

(помірний) і менш ніж 1% (низький). Визначати ССР рекомендовано починати з 40 років.

Доведено, що ефективність профілактичних заходів зростає в осіб із відносно вищим ССР, тому ці заходи повинні базуватися на виявленні індивідуального ризику серцево-судинних подій протягом певного часу. Отже, згідно з європейськими рекомендаціями з профілактики (2012), кожна людина з 10-річним ССР смерті $\geq 5\%$ відноситься до групи високого ризику. Це означає, що вірогідність не померти від ССЗ упродовж 10 років не перевищує 95%. Шкала SCORE не повинна лякати пацієнта, а має бути для нього стимулом до модифікації способу життя.

У цих же Європейських рекомендаціях велику увагу приділено питанням медикаментозної терапії. З позицій доказової медицини до арсеналу найефективніших ліків відносять антигіпертензивні препарати, засоби, що нормалізують гіполіпідемічний профіль (переважно статини), препарати, що зменшують активність ренін-ангіотензинової системи, і антиагреганти. Надзвичайно широке використання антиагрегантів у медикаментозній профілактиці зумовлене тим, що тромбоцити першими реагують на розрив атеросклеротичної бляшки і стають основою артеріального тромбу. Саме тромбування нестабільної бляшки вважається основною причиною гострих судинних катастроф, тобто тісний взаємозв'язок процесів атерогенезу і тромбоутворення обґрунтовує патогенетичну довготривалу антитромботичну терапію з метою профілактики серцево-судинних ускладнень за будь-яких проявів атеротромбозу.

Провідну роль у профілактиці ускладнень ССЗ серед усіх антиагрегантних препаратів відіграє ацетилсаліцилова кислота (АСК). Її клінічна ефективність і безпечність підтверджені в численних контрольованих дослідженнях у широкого спектра кардіологічних хворих. Однак якщо роль АСК у вторинній профілактиці ССЗ визначено як переконливо позитивну, то її використання з метою первинної профілактики багатьма фахівцями і клініцистами сприймається як дискусійне. Така суттєва різниця між первинною і вторинною профілактикою зумовлена тим, що в осіб без ознак ССЗ менша вірогідність отримати користь від призначення АСК, оскільки у них значно нижчий ризик ускладнень. До того ж тривалий прийом антиагрегантів може асоціюватися з високим ризиком побічних ефектів, у першу чергу кровотечі з шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Однак, незважаючи на ці перестороги, АСК продовжує займати важливе місце в арсеналі практичних лікарів не лише у вторинній, а й у первинній профілактиці ССЗ.

Метою нашої статті є більш детально ознайомити практичних лікарів із результатами рандомізованих контрольованих досліджень, у яких вивчалися ефективність і безпечність використання АСК у першу чергу в первинній профілактиці із врахуванням ризику ССЗ, і сучасними клінічними рекомендаціями.

АСК у пацієнтів із низьким та середнім ССР

Спроба оцінити вплив АСК у первинній профілактиці в пацієнтів без ССЗ або церебральної патології з низьким ССР була зумовлена результатами метааналізу Antithrombotic Trialists' Collaboration, що включав 6 досліджень із загальною кількістю учасників близько 95 тис. [3]. Дози АСК коливалися від 50 до 500 мг/добу, тривалість використання — від 3,7 до 10 років. Метааналіз показав, що застосування АСК у первинній профілактиці зменшує ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій на 12% ($p=0,0001$). Проте в абсолютних цифрах він становив 1671 подію в осіб, які приймали АСК (0,51% на рік), і 1883 події (0,57% на рік) без прийому АСК, тобто зазначена перевага прийому АСК становила лише 0,07% на рік. При цьому зниження загальної кількості судинних подій у рамках первинної профілактики з використанням АСК досяглося здебільшого за рахунок основних коронарних подій (усі випадки ІМ, смерть від коронарних причин, раптова смерть) і нефатального ІМ і становило 18 (23)% (табл.).

Таблиця. Порівняння відносного та абсолютного ефекту АСК у дослідженнях з первинної профілактики

Параметри	Кількість подій (АСК vs контроль)	Відношення ризиків (АСК vs контроль)	Різниця абсолютного ризику (% на рік)
Основні коронарні події	934 vs 1115	0,82	-0,06
Нефатальний ІМ	596 vs 756	0,77	-0,05
Смерть від ІХС	372 vs 393	0,95	-0,01
Інсульт:			
– геморагічний	116 vs 89	1,32	0,01
– ішемічний	317 vs 367	0,86	-0,02
– невідомої етіології	22 vs 226	0,97	-0,001
Судинна смерть	619 vs 637	0,97	-0,01
Усі судинні події	1671 vs 1883 0,51 vs 0,57% на рік	0,12	-0,07
Великі екстракраніальні кровотечі	335 vs 219	1,54	0,03

У метааналізі було виявлено незначне збільшення частоти розвитку геморагічних інсультів і достовірне зниження частоти ішемічних інсультів на 14% ($p=0,05$), в абсолютних величинах — 0,02% на рік. Загальний ефект впливу терапії АСК на зменшення ризику інсульту виявився статистично недостовірним. Відмічено незначне (на 0,03%) збільшення протягом року частоти розвитку великих шлунково-кишкових і екстракардіальних кровотеч. У дослідженні CHARISMA у пацієнтів із множинними факторами ризику використання клопидогрелю в порівнянні з терапією АСК не приносило достовірної клінічної користі [6].

Таким чином, згідно з результатом метааналізу в осіб із низьким ССР АСК не впливає на частоту розвитку інсульту, показники серцево-судинної смертності. АСК не рекомендована пацієнтам з низьким ССР у зв'язку з підвищенням ризику розвитку великих кровотеч.

У лютому 2012 р. в США були опубліковані клінічні настанови з антитромботичної терапії і профілактики тромбозу (Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis) [15]. У цих рекомендаціях з метою первинної профілактики ССЗ пацієнтам віком ≥ 50 років без симптомів ураження серцево-судинної системи пропонуються низькі дози АСК — від 75 до 100 мг/добу (клас 2В). Експерти обґрунтовують такий підхід тим, що АСК може знижувати загальну смертність незалежно від ступеня 10-річного ССР. Вони пропонують призначати АСК пацієнтам із середнім і високим ССР, які бажають попередити ІМ, незважаючи на зростання ризику кровотечі із ШКТ.

Отже, до призначення АСК особам із середнім ССР слід підходити індивідуально.

АСК у пацієнтів із високим ССР

Недостатній вплив застосування АСК у якості первинної профілактики на рівень смертності за даними метааналізу Antithrombotic Trialists' Collaboration [3] став причиною проведення додаткового аналізу 9 контрольованих досліджень із включенням 100 076 пацієнтів. Австралійські дослідники показали, що АСК зменшила загальну смертність (відношення ризику (ВР) 0,94; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,88-1,00), кількість випадків ІМ (ВР 0,83; 95% ДІ 0,69-1,00) та ішемічного інсульту (ВР 0,86; 95% ДІ 0,75-0,98), а також знизила об'єднану частоту ІМ, інсульту і серцево-судинної смерті (ВР 0,88; 95% ДІ 0,83-0,94); при цьому ризик геморагічного інсульту та кількість великих кровотеч достовірно не зростали [17]. Тому в європейських настановах з профілактики ССЗ (2012) усім особам, у яких 10-річний ризик смертельних серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE перевищує 10% за умов стабілізації АТ рекомендовано призначати АСК у дозі 75-100 мг/добу. Результати метааналізу досліджень з первинної

Для первинної профілактики серцево-судинних до структурованої системи

Коли мене вдається переконати, що я не правий, – я змінюю свою точку зору. А як чините ви?
Джон Мейнард Кейнс

профілактики показали, що призначення АСК дозволяє уникнути від 6 до 20 ІМ у 1 тис. пацієнтів із 5% ризиком розвитку серцево-судинних подій упродовж 5 років, але в той же час може спричинити від 0 до 2 геморагічних інсультів і від 2 до 4 шлунково-кишкових кровотеч [19]. Тому, приймаючи рішення щодо призначення АСК, лікар обов'язково повинен враховувати ризик кровотечі, зокрема в осіб з анамнезом виразкової хвороби.

Таким чином, сьогодні призначення АСК в осіб з високим ССР вважається доцільним та достовірно обгрунтованим (клас ІА).

Гендерна особливість прогнозомодифікуючої дії АСК у первинній профілактиці

У метааналізі Antithrombotic Trialists' Collaboration була встановлена лише тенденція до зниження ризику розвитку ІМ на тлі прийому АСК у чоловіків і до значного зниження ризику інсульту в жінок; при цьому сумарна кількість різних серцево-судинних ускладнень знижувалась однаковою мірою [3]. У проведеному раніше метааналізі тих же досліджень із первинної профілактики було показано, що прийом АСК у жінок приводить до достовірного (19%) зниження ризику розвитку інсульту за відсутності впливу на частоту ІМ [5]. У чоловіків призначення АСК супроводжувалося значним зменшенням ризику ІМ – на 32% – на тлі незначного зростання ризику інсульту. Відмінності в зниженні ризику ІМ та інсульту на тлі прийому АСК між чоловіками і жінками виявилися достовірними ($p=0,01$ і $p<0,05$ відповідно). Дотепер причини різної ефективності використання АСК серед чоловіків і жінок до кінця не з'ясовані. Можливо, метаболізм саліцилатів залежить від гендерного фактору, а також генних та ферментних особливостей.

У дослідженні WHS (Women's Health Study) оцінювали профілактичну дію низьких доз АСК (100 мг через добу) у 39 876 здорових жінок ≥ 45 років (середній вік – 54,6 \pm 7 року): 19 934 особи в групі АСК і 19 942 в групі плацебо [18]. Результати дослідження довели, що через 10 років спостереження мало місце відносне зниження ризику першого нефатального інсульту на 17% ($p=0,04$), ішемічного інсульту на 24% ($p=0,009$) без зростання ризику геморагічного інсульту ($p=0,31$). Вплив АСК на зменшення ризику ІМ виявився не таким вражаючим. Зокрема, ризик фатального або нефатального ІМ ($p=0,83$) або смерті від серцево-судинних причин достовірно не знижувався. Слід наголосити, що більшість жінок, які брали участь у дослідженні WHS, належали до вікової групи < 65 років і, вірогідно, відносилися до групи низького ризику; лише у 10% учасниць вік перевищував 65 років. Саме в цій невеликій групі був продемонстрований найбільший профілактичний ефект АСК. Ризик великих серцево-судинних ускладнень зменшився на 26%; достовірно знижувався ризик інсультів та ІМ – на 30 ($p=0,05$) і 34% ($p=0,04$) відповідно.

У рекомендаціях Американської комісії з розробки превентивних заходів 2009 року (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) [7] чітко визначений гендерний підхід до призначення АСК у первинній профілактиці. АСК рекомендована чоловікам від 45 до 79 років для зниження ризику розвитку ІМ, а жінкам віком від 55 до 79 років для зменшення ризику ішемічного інсульту. У цих вікових категоріях користь від застосування АСК з метою зниження можливих серцево-судинних ускладнень є доведеною. У настановах USPSTF зазначено, що на сьогодні існує недостатньо доказів для активного призначення АСК для первинної профілактики в осіб віком ≥ 80 років [7].

АСК у хворих на АГ без ознак ССЗ

Призначення АСК пацієнтам із підвищеним рівнем АТ збільшує ризик церебральних кровотеч. З іншого боку, основною причиною смерті хворих на АГ є атеротромботичні ускладнення – інсульти та ІМ, тому в лікарів виникають сумніви стосовно призначення АСК у цій когорті і частіше вони утримуються від терапії. Проте результати дослідження HOT показали, що використання низьких доз АСК у хворих на АГ за умови адекватної гіпотензивної терапії приводить до зниження ризику розвитку ІМ без підвищення ризику розвитку

геморагічного інсульту [14]. Також у цьому дослідженні доведено, що призначення низьких доз АСК не впливає на рівень АТ і не потребує корекції доз гіпотензивних препаратів. Імовірно, низькі дози АСК, що використовуються в повсякденній клінічній практиці, суттєво не впливають на ЦОГ-2 і, відповідно, на синтез вазодилатуючих простагландинів.

В оновлених європейських настановах з профілактики ССЗ (2012) рекомендовано низькі дози АСК усім хворим на АГ з анамнезом серцево-судинних подій за відсутності протипоказань (ІА). За відсутності ССЗ в анамнезі для первинної профілактики АСК пропонується призначати хворим на АГ зі зниженою функцією нирок або високим ССР (ІВ) [10]. Вважається, що саме в цих пацієнтів користь від попередження судинних ускладнень (насамперед ІМ) перевищує ризик розвитку кровотечі. Ще раз хотілося б звернути увагу практичних лікарів, що для зниження ризику розвитку геморагічного інсульту антитромбоцитарні препарати слід призначати лише за умови досягнення стабільного адекватного контролю рівня АТ.

АСК у хворих на ЦД без ознак ССЗ

У 2009 р. уперше проведений великий метааналіз, у якому вивчалась ефективність АСК у хворих ($n=10\ 000$) на ЦД без ознак ССЗ, не виявив суттєвого впливу на вірогідність виникнення ССЗ [8]. На тлі прийому АСК спостерігалось недовірне зниження ризику основних серцево-судинних подій на 10%, а також загальної і судинної смертності. Використання АСК достовірно збільшило ризик виникнення кровотеч із ШКТ і внутрішньочерепних кровотеч (0,10% на рік за використання АСК, 0,07% на рік без АСК). У дослідженні POPADAD (1276 хворих на ЦД 1 або 2 типу без ССЗ) також не виявлено впливу АСК на вірогідність смерті від ІХС або ішемічного інсульту, а також вірогідність ампутації кінцівок [4].

Більш обнадійливі результати використання АСК у хворих на ЦД показані в дослідженні HOT [13]. Так, призначення 75 мг АСК знизило ризик великих серцево-судинних подій у пацієнтів із добре контрольованою АГ та ЦД. Проте у пацієнтів, які отримували АСК, значно частіше зустрічалися нефатальні великі кровотечі. Подальший аналіз, проведений Antithrombotic Trialists' Collaboration, показав незначне (на 7%) зниження ризику судинних подій у пацієнтів із високим ризиком внаслідок ЦД [1]. На думку деяких вчених, обмежена ефективність АСК у хворих на ЦД зумовлена тим, що у разі цієї патології активація процесів тромбоутворення здійснюється через множинні складні механізми, не пов'язані з основною фармакологічною дією АСК – інгібуванням утворення тромбоксану А₂.

У європейських клінічних настановах із профілактики ССЗ (2012) зазначено, що антитромбоцитарна терапія АСК не рекомендована пацієнтам із ЦД без клінічних ознак проявів атеросклерозу (ІІА).

Підтримують європейських кардіологів американські діабетологи. Зокрема, автори рекомендацій Американської діабетичної асоціації (АДА) (2012) не вважають за необхідне використовувати АСК для профілактики ССЗ у разі ЦД і низького ризику (10-річний ризик $< 5\%$), оскільки потенційний ризик несприятливих ефектів у вигляді кровотеч перевищує користь (ІС) [2]. Однак американські діабетологи пропонують відмінний підхід до призначення АСК у хворих на ЦД із високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Найвпливовіша у світі організація із вивчення ЦД – АДА – в останніх щорічних настановах (2012) вважає за доцільне використовувати АСК (75-162 мг/добу) з метою первинної профілактики у разі ЦД 1 і 2 типу та підвищеного ризику (10-річний ризик $> 10\%$). Переважно це стосується чоловіків віком понад 50 років, жінок віком від 60 років, а також осіб з одним або більше факторами ризику (сімейний анамнез ССЗ, гіпертензія, куріння, дисліпідемія, альбумінурія) (ІС) [2].

Вибір дози та безпека терапії АСК

На сьогодні в більшості світових рекомендацій підкреслюється перевага тривалого прийому низьких доз

АСК (75-150 мг). В експериментальних дослідженнях встановлено, що для повного блокування циклооксигенази (ЦОГ-1) в тромбоцитах достатньо використовувати дози АСК не більше 100 мг. Аналіз результатів 65 досліджень із включенням 59 395 осіб високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень показав, що призначення низьких доз АСК (75-150 мг/добу) за тривалої терапії є не менш ефективним, ніж використання середніх (160-325 мг/добу) або високих (500-1500 мг/добу) доз [16]. Збільшення дози АСК суттєво не покращує ефективність лікування, проте спричиняє зростання геморагічних ускладнень, у першу чергу з боку ШКТ. Низькі дози АСК значно менше пригнічують утворення простагліну та простагландину Е₂, через що знижується ульцерогенний ефект.

Однак наразі питання про оптимальні дози АСК залишається не з'ясованим остаточно. Виявилось, що збільшення дози препарату є одним із найефективніших способів подолання лабораторної резистентності до АСК. Крім того, виділяють деякі підгрупи пацієнтів, у яких чутливість до АСК істотно знижена. Насамперед це стосується осіб із ЦД. У цієї категорії хворих зменшується концентрація АСК в крові через підвищення її споживання, обумовлене активацією процесів неспецифічного ацетилювання амінокислот і гідропероксидів клітинних мембран в умовах гіперглікемії. Можливим вирішенням проблеми є використання високих доз АСК або частіший прийом препарату. Підтвердженням цієї гіпотези може бути нещодавно проведене дослідження ASPECT, у якому вивчалась реактивність тромбоцитів у разі застосування різних доз АСК (81, 162 і 325 мг) у 120 хворих на стабільну ІХС (із них у 20 осіб діагностований ЦД). Виявилось, що частота лабораторної резистентності була найвищою у учасників із ЦД, які отримували мінімальну дозу препарату – 81 мг. Збільшення останньої до 325 мг дозволило значно знизити резистентність у хворих на ЦД [12].

Хотілося б наголосити, що в останні роки питання про можливу резистентність до АСК привертає увагу як хворих, так і лікарів, хоча дотепер немає чіткого визначення цього поняття. Під резистентністю до АСК розуміють як відсутність здатності попереджувати тромботичні ускладнення, так і неможливість пригнічення продукції тромбоксану А₂ [9]. Разом із тим до сьогодні не існує загальноприйнятого стандартизованого лабораторного тесту, що дозволив би виявити резистентність до АСК. Імовірно, з цим пов'язаний широкий діапазон її діагностування – від 5 до 45% випадків. Відсутні також клінічні дані проспективних досліджень за участі достатньої кількості пацієнтів для підтвердження того, що рутинне визначення та моніторингування функції тромбоцитів у разі терапії антитромбоцитарними ліками приведе до клінічно значимих переваг. Тому у випадку підозри на резистентність до АСК за лабораторними тестами необхідно спочатку оцінити прихильність пацієнтів до рекомендованого препарату (тобто з'ясувати, чи приймає його хворий).

Однією із причин аспіринорезистентності може бути використання кишковорозчинної форми АСК. Недоліком останньої називають фармакокінетичну невідповідність (не досягає відповідного рівня концентрації в організмі) [20-22]. У багатьох дослідженнях було доведено, що лише звичайна форма АСК у низькій дозі (75 мг) знижувала ризик серцево-судинних подій. Відомо, що АСК швидко всмоктується в шлунку через низький показник рН і мінімальний гідроліз до ефірів саліцилової кислоти. Біонакопичення простої АСК, прийнятої всередину, становить 50%. Кишковорозчинна форма АСК потрапляє в тонкий кишечник, де високий рН (6,5) перевищує рКа препарату (3,5); тому поглинання АСК сповільнюється, також у лужному середовищі посилюється її гідроліз до саліцилової кислоти. Біонакопичення кишковорозчинної форми АСК є значно зниженим, а її низькі дози (75 мг) не виявляють необхідного антиагрегантного ефекту. Зокрема, в рандомізованому дослідженні у здорових добровольців неповна антиагрегантна дія препарату (достатнє зниження тромбоксану В₂) була

Продовження на стор. 30.

Ефективність ацетилсаліцилової кислоти для первинної профілактики серцево-судинних захворювань: від обережних пропозицій до структурованої системи

Продовження. Початок на стор. 28.

виявлена лише у 8% осіб у групі АСК та в 54,3% учасників, які приймали кишковорозчинну форму АСК ($p=0,0004$) [21]. В іншому дослідженні на тлі прийому кишковорозчинної форми АСК у 44% пацієнтів зі стабільним ССЗ також не було досягнуто оптимальної ефективності препарату [22]. Автори досліджень наголошують, що кишковорозчинна форма АСК у дозі 75 мг/добу є недостатньо ефективною в більшості пацієнтів із ССЗ молодого віку, із надмірною вагою та перенесеним ІМ. На нашу думку, дані цих досліджень мають надзвичайно важливе значення для з'ясування природи аспіринорезистентності, оскільки багато пацієнтів продовжують отримувати низькі дози кишковорозчинної форми АСК з метою первинної та вторинної профілактики ССЗ.

У клінічній практиці у разі застосування АСК можуть виявлятися її побічні ефекти. Найчастіше АСК спричиняє подразнення слизової ШКТ аж до утворення ерозій та виразок, іноді виникають шлунково-кишкові кровотечі різних ступенів важкості. Зазвичай зазначені ускладнення суттєво погіршують клінічний стан пацієнтів. У цих випадках АСК нерідко доводиться відмінити, а у випадку активних кровотеч часто виникає потреба в екстреній госпіталізації. Тому з метою покращення суб'єктивної переносимості АСК і зниження ризику шлунково-кишкових ускладнень використовуються більш безпечні її форми, одною з яких є поєднання низькодозової комбінації АСК (75 або 150 мг) з антацидом, що не всмоктується, — гідроксидом магнію (препарат Кардіомагніл, Nyscomed; a Takeda Company). Останній виявляє надзвичайно корисний захисний ефект: адсорбує соляну кислоту та створює буферну сполуку, тим самим попереджуючи ульцерогенну дію АСК на слизову оболонку шлунка. У літературі також наголошується на низці інших важливих

властивостей гідроксиду магнію, направлених на захист слизової шлунку, таких як зниження активності пепсину, обволікаюча дія, зв'язування лізолецитину та жовчних кислот [11]. При цьому гідроксид магнію не впливає на всмоктування АСК, тобто в пацієнтів, які приймають Кардіомагніл, суттєво покращується переносимість АСК, зменшується ризик шлунково-кишкових ускладнень (значно рідше виникають ерозії та виразки), що дуже важливо для тривалої, а часто й позитивної терапії АСК.

Таким чином, практичному лікарю в ході вирішення питання щодо профілактичного призначення АСК особам без ССЗ рекомендовано в першу чергу визначити ризик серцево-судинних ускладнень за шкалою SCORE. Якщо цей ризик виявиться дуже високим (понад 10%), існують переконливі докази на користь регулярного призначення АСК в дозі 75-100 мг/добу за відсутності протипоказань. Слід ще раз наголосити на необхідності контролю АТ, оскільки з метою попередження геморагічного інсульту лікування АСК може бути розпочато лише після досягнення АТ <140/90 мм рт. ст.

Література

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 (suppl 1): S11-S63.
3. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849-1860.
4. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: 1840.
5. Berger J.S., Rancagliani M.C., Avanzini F. et al. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular events in women and men: sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-313.
6. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.

7. Calonge N., Petitti D.B., DeWitt T.G. et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404.
8. De Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b4531.
9. Eikelboom J. Aspirin resistance // *BMJ* 2004; 328: 477-479.
10. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Version 2012). Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.
11. Garcia Rodriguez L.A., Hernandez-Diaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563-567.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., DiChiara J. et al. Evaluation of dose-related effect of aspirin on platelet function: results from the ASpirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. *Circulation* 2007; 115: 3156-3164.
13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
14. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1762-1766.
15. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2) (Suppl): 7-47.
16. McConnel H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71-86.
17. Raju N., Sobieraj-Teague M., Hirsh J. et al. Effect of Aspirin on Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 2011; 124 (7): 621-629.
18. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2005; 352: 1293-1304.
19. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150 (6): 396-404.
20. Kapoor J.R. Enteric Coating Is a Possible Cause of Aspirin Resistance. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1276-1277.
21. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153-2158.
22. Maree A.O., Curtin R.J., Dooley M. et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1258-63.



Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Асоціація кардіологів України
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»

**XIV НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС
КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ**

**присвячений 50-річчю
Асоціації кардіологів України**

18–20 вересня 2013 р., м. Київ

АНОНС

**ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України**
повідомляє,
що у **2013 р.**
будуть проведені такі заходи:

- науково-практична конференція Асоціації з інтервенційної кардіології «ХІІ кийський курс з коронарних реваскуляризацій» (17-19 квітня, м. Київ)
- ІІІ Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності «Сучасні досягнення в попередженні та лікуванні серцевої недостатності: шляхи впровадження в Україні» (25-26 квітня, м. Київ)
- ІІІ Науково-практична конференція «Інтервенційні та медикаментозні підходи до ведення хворих із порушеннями серцевого ритму» (16-17 травня, м. Київ)
- науково-практична конференція Асоціації протиартеріальної гіпертензії «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (29-30 травня, м. Київ)
- XIV Національний конгрес кардіологів України (18-20 вересня, м. Київ)
- науково-практична конференція Асоціації аритмологів України «Новітні досягнення в аритмології» (4 жовтня, м. Алушта, АР Крим)
- VI Національний конгрес ревматологів України (23-25 жовтня, м. Київ)
- науково-практична конференція Українського товариства з атеросклерозу «Новітні методи профілактики, діагностики та лікування атеросклерозу» (14 листопада, м. Київ)
- науково-практична конференція «Українські та міжнародні консенсуси щодо профілактики та лікування серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань» (11-12 квітня, м. Дніпропетровськ; 21-22 травня, м. Херсон; 31 жовтня – листопада, м. Львів; 8-9 листопада, м. Івано-Франківськ; 28-29 листопада, м. Житомир)