

Ацетилсалициловая кислота в первичной сердечно-сосудистой профилактике: современные позиции и перспективы

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) уже много лет применяются для лечения и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Важная медико-социальная роль данного лекарственного средства в первичной профилактике не вызывает сомнений ввиду повсеместной доступности и массовости назначений врачами первичного звена. В то же время профилактический потенциал АСК может недооцениваться и продолжает обсуждаться в свете результатов новых метаанализов доказательной базы.

Под применением АСК с целью первичной сердечно-сосудистой профилактики подразумевается использование антиагрегантного эффекта низких доз препарата с целью долгосрочного предотвращения потенциально фатальных и инвалидизирующих атеротромботических событий: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта у пациентов с факторами риска — артериальной гипертензией (АГ), дислипидемиями, хронической почечной недостаточностью, отягощенным семейным анамнезом, сахарным диабетом (СД).

В большинстве руководств (Европейского кардиологического общества — ESC, Профилактической службы США — USPSTF, Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта — AHA/ASA, Американской диабетической ассоциации — ADA) акцентируется внимание на особых группах пациентов высокого сердечно-сосудистого риска — с АГ и нарушенной функцией почек или высоким риском развития ССЗ по системе SCORE, с СД 1 или 2 типа и 10-летним риском развития ССЗ >10%. Американская коллегия торакальных врачей (ACCP) в руководствах 2012 г. предлагает назначать низкие дозы АСК (75-100 мг) для ежедневного приема лицам в возрасте ≥50 лет даже без симптомного ССЗ. В руководстве USPSTF и AHA/ASA даются специальные рекомендации по применению АСК с целью первичной профилактики для мужчин и женщин. ADA и AHA рекомендуют АСК в дозах 75-162 мг/сут для первичной профилактики заболеваний сердца у лиц с СД в возрасте ≥50 лет (мужчины) и >60 лет (женщины) или с дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (табл.).

Очевидно, что мнения международных экспертов о роли АСК в первичной сердечно-сосудистой профилактике не всегда совпадают. Таким образом, назрела необходимость:

1) уточнить позиции АСК в первичной профилактике с учетом новых данных;

2) более точно определить категории пациентов, которые могут получить максимальную пользу от применения АСК;

3) возможно, пересмотреть подходы к оценке соотношения потенциальной пользы и известных рисков (кровотечений).

Это будет способствовать более рациональному использованию препаратов АСК в клинической практике.

Подробный обзор данных по применению АСК в качестве средства первичной профилактики ССЗ выполнили в своей работе С. Brotons, R. Benamouzig и соавт. (2015). Используя базу данных PubMed, авторы обзора произвели поиск исследований АСК в качестве средства первичной профилактики ССЗ и рака в период с 31 мая 2008 г. по 31 мая 2013 г. Анализировались наиболее сильные метаанализы и рандомизированные клинические исследования (РКИ). Также проанализированы основные рекомендации европейских и американских научных обществ по использованию АСК в первичной профилактике ССЗ. Кроме того, на сайте ClinicalTrials.gov был проведен поиск текущих и планируемых исследований АСК.

АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий

Выполненный анализ доказательной базы подтвердил профилактические эффекты АСК и их гендерные различия.

По ключевым словам найдена 31 публикация, из них 9 — метаанализы, основанные на результатах 10 крупных исследований. Во всех метаанализах установлено снижение частоты сердечно-сосудистых событий на фоне приема АСК, хотя различия достигли статистической достоверности в небольшом количестве наблюдений. Например, 12% снижение частоты серьезных

сосудистых событий (ИМ, инсульта или сосудистой смерти) показано в метаанализе С. Baigent и соавт. (2009): 0,51% в год в группах приема АСК против 0,57% в группах контроля; $p=0,0001$, что обусловлено в основном 23% снижением относительного риска развития нефатального ИМ (0,18% в год в группах АСК против 0,23% в группах контроля; $p<0,0001$).

В метаанализе G. Berardis и соавт. (2009) также изучались гендерные различия эффектов АСК. Использование АСК способствовало достоверному снижению риска развития ИМ у мужчин на 43%, по данным трех исследований: Проекта первичной профилактики (Primary Prevention Project, PPP), ETDRS и Исследования здоровья врачей (Physicians' Health Study). Общее количество участников — 3126; 265 событий; относительный риск (ОР) в пользу профилактики АСК 0,57; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,34 до 0,94; $p=0,03$.

У мужчин прием АСК не ассоциировался со снижением риска развития инсульта по сравнению с плацебо или отсутствием терапии, по данным двух исследований — PPP и WHS (2593 участника, 93 события, ОР 1,11; 95% ДИ 0,75-1,64; $p=0,61$), в то время как у женщин наблюдалось снижение риска, по данным исследований WHS, PPP и ETDRS (3176 участниц, 127 событий, ОР 0,75; 95% ДИ 0,37-1,53; $p=0,43$), хотя и не достигало уровня достоверности.

Согласно результатам пяти метаанализов, в которые не включали данные пациентов с СД, достоверное влияние АСК на сердечно-сосудистую смертность не выявлено. В одном метаанализе (N. Raju et al., 2011) снижение смертности от всех причин на фоне приема АСК приблизилось к уровню статистической достоверности: ОР 0,94; 95% ДИ 0,88-1,00; $p=0,05$.

В РКИ оптимального лечения АГ (Hypertension Optimal Treatment study, HOT) применение АСК способствовало достоверному уменьшению частоты больших сердечно-сосудистых событий (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73-0,99; $p=0,03$), особенно ИМ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,49-0,85; $p=0,002$), хотя не влияло на общую частоту инсультов (ОР 0,98; 95% ДИ 0,78-1,24; $p=0,88$). В ходе дополнительного анализа результатов исследования в отдельных подгруппах пациентов выявлено, что максимальные преимущества от назначения АСК получили пациенты с АГ и хроническими заболеваниями почек: превентивные эффекты АСК в отношении ИМ, инсультов, сердечно-сосудистой и общей смертности усиливались (хотя и не линейно) обратно пропорционально снижению почечной функции (M.J. Jardine et al., 2010). Достоверное улучшение прогноза на фоне приема АСК наблюдалось у пациентов с показателями скорости клубочковой фильтрации ≤45 мл/мин/1,73 м². Это, скорее всего, объясняется тем, что пациенты с нарушенной функцией почек имеют более высокий сердечно-сосудистый риск.

Атеротромботические сердечно-сосудистые события у пациентов с диабетом изучались в пяти метаанализах. Все оценки частоты больших сердечно-сосудистых событий и смертности были в пользу АСК, а в одном из метаанализов (S. Butalia et al., 2011) снижение частоты больших неблагоприятных кардиальных событий достигло пограничной достоверности ($p=0,05$).

Пациенты с СД могут получить максимальную пользу от приема АСК в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф при наличии дополнительных факторов риска, что отражено в рекомендациях ADA (табл.).

Риск развития кровотечений

Из шести метаанализов, в которые включались данные пациентов без диабета, частота кровотечений анализировалась в пяти. С. Baigent и соавт. (2009) установили достоверное увеличение риска развития больших внечерепных кровотечений на фоне приема АСК (ОР 1,54; 95% ДИ 1,30-1,82; $p<0,0001$), который был не достоверно выше у пациентов с повышенным уровнем холестерина. Повышенный риск развития кровотечений был преимущественно не фатальным. Фатальные желудочно-кишечные и другие фатальные экстракраниальные кровотечения возникали не достоверно реже в группе АСК по сравнению с контрольной группой: 9 против 20; ОР 0,48; 95% ДИ 0,17-1,34.

Из остальных четырех метаанализов в одном получено достоверное повышение частоты геморрагических инсультов (ОР 1,36; 95% ДИ 1,01-1,82; $p=0,04$), больших кровотечений (ОР 1,66; 95% ДИ 1,41-1,95; $p<0,00001$) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15-1,62; $p=0,0003$) (N. Raju et al., 2011). В другом метаанализе отмечался сопоставимый рост частоты геморрагических инсультов и больших кровотечений (G. Gaetano et al., 2001).

Таким образом, метаанализы и РКИ демонстрируют однозначное повышение риска развития кровотечений при приеме АСК. Вместе с тем данные о влиянии возраста, сопутствующих заболеваний (например, неконтролируемой гипертензии), длительности использования и дозы АСК на риск развития кровотечений ограничены и противоречивы. В предыдущих обзорах литературы цитируется, что возраст сам по себе не должен рассматриваться как достоверный фактор риска развития гастроинтестинальных кровотечений, вызванных низкими дозами АСК (L. Laine et al., 2006). Скорее, пациенты пожилого возраста в целом имеют намного больший абсолютный риск желудочно-кишечных осложнений, чем молодые. К тому же прием АСК не повышал частоту фатальных желудочно-кишечных кровотечений (P.M. Rothwell, 2012).

АСК и профилактика колоректального рака

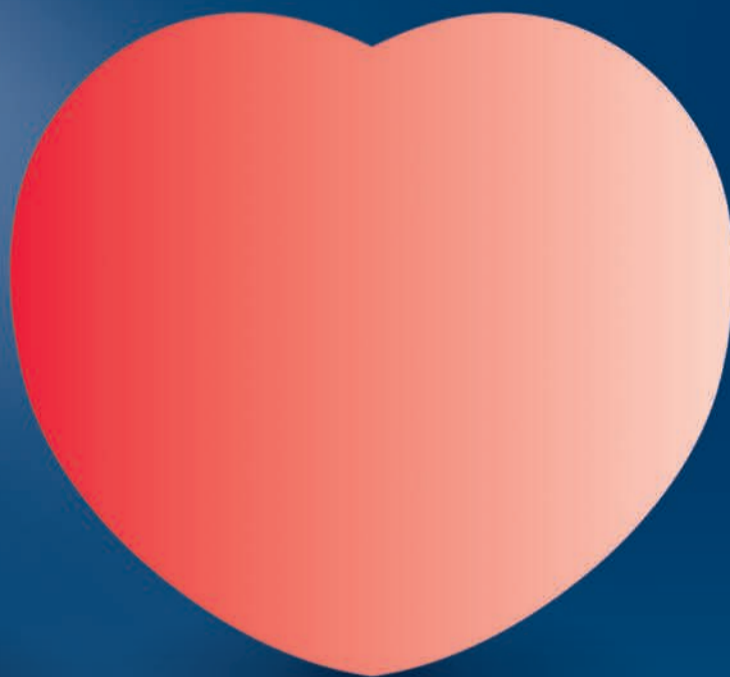
В рекомендациях ACCP упоминается о снижении риска развития не только сердечно-сосудистых событий, но и рака на фоне приема АСК. Действительно, в последние годы доказательная база пополнилась новыми данными, которые свидетельствуют о снижении риска возникновения колоректального и других видов рака при длительном приеме АСК. Следует отметить, что специальных исследований, посвященных оценке профилактического эффекта АСК в отношении рака, не проводилось, все данные были получены в ходе дополнительных анализов результатов исследований по сердечно-сосудистой профилактике.

В работе С. Brotons, R. Benamouzig и соавт. по ключевым словам найдено 80 публикаций на эту тему, из них 6 релевантных метаанализов. По результатам объединенного анализа 6 исследований, в рамках которых низкие дозы АСК использовались для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий с периодом наблюдения 4-8 лет, общая заболеваемость раком снизилась на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67-0,98; $p=0,03$) после 3-4,9 года приема АСК, а у пациентов, принимавших АСК ≥5 лет, превентивный эффект возрастал до 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57-0,89; $p=0,003$), независимо от возраста, пола и статуса курения (P.M. Rothwell, 2012). Метаанализы обсервационных и эпидемиологических исследований обеспечили дополнительные доказательства протекторного эффекта АСК в отношении рака (С. Bosetti et al., 2012; X. Ye et al., 2013). Несмотря на разнородность критериев оценки и результатов исследований, стойкое снижение риска развития рака было очевидным, подтверждая причинно-следственную связь с приемом АСК.

Таблица. Обзор действующих рекомендаций по использованию АСК для первичной профилактики

Организация	Рекомендации
Европейское кардиологическое общество (ESC)	Не рекомендуется для первичной профилактики у пациентов без явных ССЗ из-за повышенного риска больших кровотечений. Антиагрегантная терапия может быть назначена пациентам с гипертензией без ССЗ в анамнезе, но со сниженной функцией почек или высоким сердечно-сосудистым риском. Антиагрегантная терапия АСК не рекомендуется лицам с диабетом без клинически подтвержденного атеросклеротического заболевания
Американская диабетическая ассоциация (ADA)	Терапия АСК (75-162 мг/сут) может рассматриваться в качестве стратегии первичной профилактики у пациентов с СД 1 или 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском (10-летний риск >10%). Это касается большинства мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть хотя бы один дополнительный большой фактор риска: ССЗ в семейном анамнезе, гипертензия, курение, дислипидемия или альбуминурия
Американская коллегия торакальных врачей (ACCP)	Лицам в возрасте ≥50 лет без симптомного ССЗ рекомендуется ежедневно принимать низкие дозы АСК 75-100 мг
Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта (AHA/ASA)	Использование АСК для сердечно-сосудистой профилактики рекомендуется у лиц, у которых риск достаточно высокий, чтобы польза перевешивала риски, связанные с терапией (например, 10-летний риск сердечно-сосудистых событий 6-10%). Прием АСК может быть полезным для профилактики первого инсульта у женщин, у которых риск достаточно высокий, чтобы польза от приема аспирина перевешивала риски, связанные с терапией. АСК не полезна в профилактике первого инсульта у лиц с низким риском, с диабетом или асимптомным заболеванием периферических артерий при отсутствии других ССЗ
Профилактическая служба США (USPSTF)	Мужчинам в возрасте 45-79 лет рекомендуется принимать АСК, если потенциальный эффект профилактики ИМ перевешивает потенциальный вред Женщинам в возрасте 55-79 лет рекомендуется принимать АСК, если потенциальный профилактический эффект в отношении развития ишемического инсульта перевешивает потенциальный вред

Я



КАРДІОМАГНІЛ

*Вибір,
підказаний серцем*



- Первинна і вторинна профілактика тромбоутворення¹
- Дозування відповідає рекомендаціям ESC² і АНА³
- Виробляється в Німеччині⁴

Діюча речовина: acetylsalicylic acid. **Лікарська форма:** табл., в/плівковою оболонкою, містить 75 мг кислоти ацетилсаліцилової; табл., в/плівковою оболонкою, містить 150 мг кислоти ацетилсаліцилової. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Код АТХ В01А С06. **Показання.** Таблетки: гостра 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. Таблетки форте: гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдо-

нальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний 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, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладення носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізо-

ваних виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кардіомагніл. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Реєстраційне посвідчення на лікарський препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американська асоціація серця, ESC (European Society of Cardiology) — Європейське товариство кардіологів. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua