

# Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни: достижения в диагностике и лечении

**В США сердечно-сосудистая смерть остается ведущей причиной смерти. Тем не менее в последние десятилетия смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта) снижается. Примерно половина этого снижения может быть обусловлена уменьшением влияния факторов риска (отказом от курения, снижением частоты нелеченных гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии), тогда как другая половина – применением доказанно эффективных лекарственных препаратов, включая ацетилсалициловую кислоту (АСК), другие антитромбоцитарные средства, статины и антигипертензивные препараты.**

В медицине АСК начали применять еще 3500 лет назад, когда ассирийские и египетские лекари описали (на камне и папирусе соответственно) обезболивающие и противовоспалительные эффекты экстракта (салицина) листьев ивы. Сегодня АСК остается одним из наиболее широко используемых лекарств; в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний его принимают около 40% американцев в возрасте старше 50 лет. АСК необратимо и неселективно ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) 1 и 2. В дозах, применяемых для сердечно-сосудистой профилактики, АСК влияет преимущественно на ЦОГ-1, предотвращая синтез тромбоцитами тромбоксана А<sub>2</sub> – мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов. Ингибирование ЦОГ-1 также снижает продукцию простагландинов, что может вызывать повреждение желудочно-кишечного тракта и развитие таких побочных эффектов, как желудочно-кишечные кровотечения и язвы. АСК также обладает другими противовоспалительными и сосудорасширяющими эффектами, которые могут иметь клиническое значение.

Рандомизированные клинические исследования подтвердили, что у пациентов с высоким риском распространенной атеросклеротической сердечно-сосудистой болезни (АКВБ) или острого инфаркта миокарда (ИМ) АСК снижает риск сердечно-сосудистых событий (коронарных событий и всех типов инсульта примерно на 20%) и в несколько меньшей степени – общую и сердечно-сосудистую смертность одинаково эффективно у мужчин и женщин. В абсолютном исчислении применение АСК для вторичной профилактики снижает риск АКВБ-ассоциированных событий на 1-2% в год (при более значимом снижении нефатальных событий по сравнению с фатальными) ценой повышения риска кровотечений (тем не менее этот риск в целом на порядок меньше, чем сердечно-сосудистая польза). У пациентов без установленной АКВБ (первичная профилактика) картина менее ясна, что проявляется в непоследовательности рекомендаций различных национальных и международных организаций. В 2014 г. Управление по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) рекомендовало использовать АСК для первичной профилактики только по назначению врача и после тщательной оценки пользы и риска. В настоящем обзоре обсуждаются достижения в диагностике и лечении, связанные с применением АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, дополнительные преимущества длительного приема АСК (в частности снижение риска развития колоректального рака), а также доказательная база последних клинических рекомендаций, в частности руководства USPSTF (2016).

**Рекомендации по применению АСК в низких дозах для первичной профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний**

*Рабочая группа по профилактическим мероприятиям США (USPSTF), 2016*

- Назначать АСК взрослым в возрасте 50-59 лет с 10-летним риском АКВБ  $\geq 10\%$ , неповышенным риском кровотечений

и ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 10$  лет, готовым принимать АСК  $\geq 10$  лет

- У взрослых в возрасте 60-69 лет с 10-летним риском АКВБ  $\geq 10\%$ , неповышенным риском кровотечений и ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 10$  лет, готовых принимать АСК  $\geq 10$  лет, решение о назначении АСК принимать в индивидуальном порядке

- Не рекомендуется у взрослых в возрасте  $< 50$  или  $\geq 70$  лет

*Американская диабетическая ассоциация (ADA), 2016*

- Назначать АСК в дозах 75-162 мг/сут пациентам с диабетом, у которых риск кровотечений не повышен и 10-летний риск АКВБ превышает 10% (эта категория включает большинство мужчин и женщин в возрасте  $\geq 50$  лет с диабетом и  $\geq 1$  дополнительным фактором риска)

- У взрослых с диабетом в возрасте  $< 50$  лет и несколькими факторами риска АКВБ (10-летний риск 5-10%) решение о назначении АСК принимать в индивидуальном порядке

- Не рекомендуется взрослым с диабетом и низким риском АКВБ (10-летний риск  $< 5\%$ )

*Американская коллегия торакальных врачей (ACCP), 2012*

- Назначение АСК рекомендуется взрослым в возрасте  $\geq 50$  лет

## Методы

В электронных базах данных MEDLINE и Cochrane Database проведен поиск англоязычных рецензированных работ, опубликованных до апреля 2016 г., с использованием ключевых слов «ацетилсалициловая кислота» в сочетании с одним из следующих: «первичная профилактика», «болезнь сердца», «инсульт», «сердечно-сосудистое заболевание», «смертность», «рак», «клинические исследования». Кроме того, были проанализированы списки литературы в найденных публикациях, метаанализы рандомизированных клинических исследований, а также исследования в соответствующих систематических обзорах по АСК из рекомендаций USPSTF 2009 и 2016 гг.

## Достижения в лечении

### Рандомизированные клинические исследования и метаанализы по первичной профилактике

У пациентов без клинической АКВБ следует тщательно оценивать соотношение польза/риск, поскольку абсолютный сердечно-сосудистый риск у них ниже, чем у пациентов с диагностированной АКВБ, а повышенный риск АСК-ассоциированных кровотечений (гастроинтестинальных и, в исключительно редких случаях, геморрагического инсульта) приближается к потенциальной пользе. В систематическом обзоре клинических исследований АСК в первичной профилактике, проведенном USPSTF в 2016 г. (11 исследований, 118 445 пациентов), АСК статистически значимо снижала риск нефатального ИМ (на 22%), сердечно-сосудистую смертность (на 6%) и общую смертность (на 6%) при незначимом снижении риска нефатального инсульта (на 5%). В 8 исследованиях ( $n=87\ 524$ ), изучавших

дозу  $\leq 100$  мг/сут, АСК статистически значимо снижала риск нефатального ИМ (на 17%) и нефатального инсульта (на 14%) с тенденцией к снижению общей смертности (на 5%). В каждом из исследований в отдельности снижение первичной конечной точки (все нефатальные и фатальные сердечно-сосудистые события) при лечении АСК не достигло статистической значимости, однако в ряде исследований наблюдалось достоверное снижение нефатальных событий.

## Сердечно-сосудистая смертность

У пациентов без АКВБ польза в снижении сердечно-сосудистой смертности при лечении АСК небольшая либо отсутствует. Однако при интерпретации менее значимости снижения данного показателя в исследованиях первичной профилактики следует учитывать ряд важных моментов. Во-первых, последние достижения в лекарственной терапии (антитромбоцитарные и другие режимы) и интервенционных процедурах (реваскуляризация, тромболитиз) при ИМ и инсульте привели к значительному снижению смертности от АКВБ. Во-вторых, пациентов контрольной группы при развитии у них нефатальных сердечно-сосудистых событий переводили на прием АСК, что ослабило снижение относительного риска АКВБ в группе АСК по сравнению с контролем. В-третьих, в популяциях первичной профилактики абсолютные показатели смертности ниже, чем в популяциях вторичной профилактики, что требует значительно более продолжительного периода наблюдения по сравнению с теми, которые использовались в данных исследованиях (5-10 лет). Наконец, статистически значимое снижение нефатальных сердечно-сосудистых событий (ИМ и инсульта) при назначении АСК в первичной профилактике ожидаемо привело бы к снижению сердечно-сосудистой смертности при условии адекватной продолжительности наблюдения, поскольку пациенты, перенесшие ИМ или инсульт, имеют самую высокую сердечно-сосудистую смертность.

## Возраст

Возраст является самым сильным предиктором риска АКВБ. У женщин возраст был ключевым фактором, определяющим сердечно-сосудистый ответ на АСК и отношение польза/риск. Среди 4097 пациенток в возрасте 65 лет и старше – участниц исследования Women's Health Initiative (WHI; единственного крупного исследования АСК в первичной профилактике у женщин –  $n=39\ 876$ ) АСК продемонстрировала явную пользу в отношении первичной конечной точки (снижение больших сердечно-сосудистых событий на 26%), включая ИМ и инсульт (зависимость эффекта АСК от возраста:  $p=0,05$  для больших сердечно-сосудистых событий и  $p=0,03$  – для ИМ). В то же время среди участниц в возрасте 45-64 лет частота сердечно-сосудистых событий не снижалась, но наблюдалось такое же повышение частоты желудочно-кишечных кровотечений, что и в совокупности привело к невыгодному соотношению польза/риск. У женщин в возрасте 70-79 лет снижение относительного риска было таким же, как и у пациенток возрастной группы 60-69 лет, при аналогичном относительном риске желудочно-кишечных кровотечений. Возраст также модифицировал ( $p=0,02$ ) пользу АСК в снижении частоты ИМ в исследовании Physicians' Health Study, в котором у мужчин моложе 50 лет риск ИМ или АКВБ не снижался, в отличие от статистически значимого снижения относительного риска в возрастных группах мужчин 50-59 лет (на 42%), 60-69 лет (на 54%) и 70-84 лет (на 51%). В более позднем исследовании Japanese

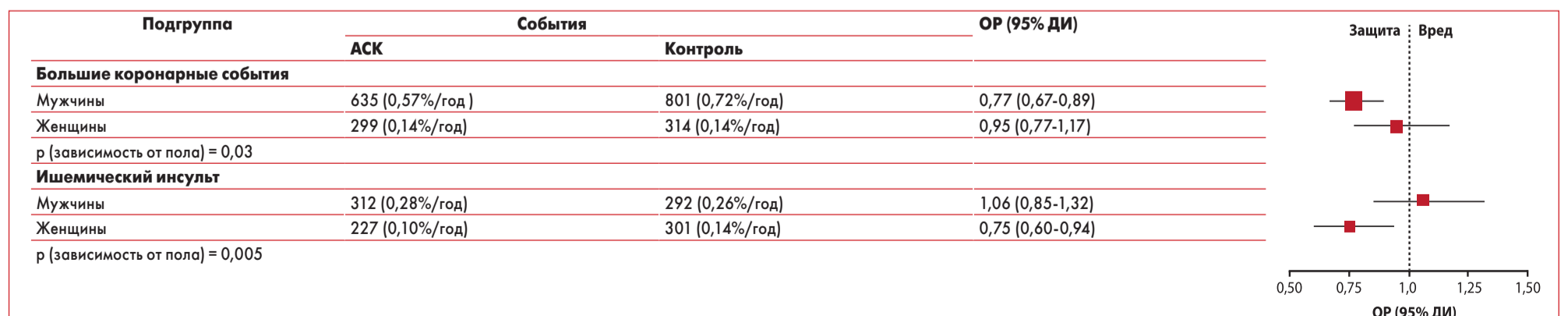


Рис. Снижение риска больших коронарных событий и ишемического инсульта у мужчин и женщин в рандомизированных исследованиях первичной профилактики (адаптировано из метаанализа АТТ 2009 г.)

Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes АСК достоверно снижала риск АКВБ (на треть) только у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В рекомендациях USPSTF доказательная база считается недостаточной для пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет и  $< 50$  лет.

#### Гендерные различия

У пациентов с уже диагностированной АКВБ АСК демонстрировала одинаковую эффективность у женщин и мужчин. Однако в условиях первичной профилактики гендерные различия все же наблюдались (рис.). У мужчин АСК снижала риск ИМ, у женщин АСК снижала риск ишемического инсульта. Пока не ясно, с чем это связано: с биологическими особенностями фармакокинетики и/или фармакодинамики либо с неодинаковой частотой ИМ и инсульта в разных половых и возрастных группах (у более молодых женщин инсульт встречается чаще, чем ИМ, и у женщин ИМ развивается в среднем на 10 лет позже по сравнению с мужчинами). В исследовании WHS наблюдался иной паттерн кардиоваскулярной пользы АСК: препарат значительно снижал риск инсульта в целом и ишемического инсульта, а риск ИМ уменьшался только у женщин в возрасте 65 лет и старше. В то же время в исследовании Physicians' Health Study, как и в других исследованиях первичной профилактики, АСК значительно снижала риск ИМ у мужчин в возрасте 50 лет и старше при нейтральном эффекте на риск инсульта.

Несмотря на вышеуказанные данные, по результатам метаанализов АТТ (2009) и USPSTF (2016) было сделано заключение об отсутствии достаточных доказательств зависимости эффектов АСК от пола на том основании, что значения  $r$  для указанной зависимости теряли статистическую значимость после поправки на другие факторы риска (хотя четкая гендерная разница наблюдалась как для ИМ, так и для инсульта) (рис.). В итоге в рекомендации USPSTF (2016) по использованию АСК в первичной профилактике одинаковы для женщин и мужчин. Наиболее сильная рекомендация (степень В; суммарная польза умеренная или значительная) дана для мужчин и женщин в возрасте от 50 до 59 лет с 10-летним риском АКВБ 10% и выше, тогда как рекомендации о назначении АСК мужчинам и женщинам в возрасте 70 лет и старше присвоена степень I (недостаточно доказательств).

#### Дозировка и лекарственные формы АСК

В актуальных руководствах не содержится единого мнения относительно рекомендованной дозы АСК; последняя может вообще не указываться либо достигать 325 мг/сут. Тем не менее имеющиеся на сегодня доказательства поддерживают использование доз в диапазоне 75-162 мг/сут, поскольку в кардиоваскулярной профилактике они так же эффективны, как и более высокие дозы, и могут ассоциироваться с более низкой частотой кровотечений. В большинстве исследований первичной профилактики изучались дозы 100 мг/сут или более низкие. Прагматические рекомендации USPSTF (2016) предлагают использовать дозу 81 мг/сут (или 75-100 мг/сут за пределами США), так как более высокие дозы не обеспечивают дополнительной кардиоваскулярной защиты, но могут повышать риск кровотечений. В рекомендациях 2016 г. также небезосновательно подчеркивается, что лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием и буферизированные формы не улучшают безопасность АСК, поскольку гастроинтестинальные кровотечения и изъязвления представляют собой системные побочные эффекты ингибирования ЦОГ-1.

Аспиринорезистентность, оцениваемая с помощью функциональных тромбоцитарных тестов, может наблюдаться с частотой до 28% среди пациентов, получающих АСК. В небольших исследованиях это явление ассоциировалось с ухудшением кардиоваскулярных исходов. В недавнем исследовании с участием здоровых добровольцев сравнивали две лекарственные формы АСК 325 мг: с немедленным высвобождением и с кишечнорастворимым покрытием. После приема формы с немедленным высвобождением ни одного случая аспиринорезистентности не зафиксировано, тогда как у пациентов, получивших препарат с кишечнорастворимым покрытием, частота аспиринорезистентности составила 49% через 4 и 17% через 8 ч.

Для первичной кардиоваскулярной профилактики рекомендуется использовать обычную (без кишечнорастворимого покрытия, небуферизированную) АСК в суточной дозе 75-81 мг.

#### Заболеваемость и смертность от колоректального рака

В руководство USPSTF 2016 г. включена новая рекомендация о назначении низких доз АСК ежедневно не менее 10 лет пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни

$\geq 10$  лет для снижения риска развития колоректального рака (помимо кардиоваскулярной пользы).

АСК может снижать онкологическую заболеваемость и смертность, особенно в отношении колоректального рака и других злокачественных новообразований гастроинтестинального тракта, при более продолжительном применении (5-10 лет) и у пациентов с факторами риска колоректального рака – отягощенным семейным анамнезом, наследственными синдромами (семейным аденоматозным полипозом, синдромом Линча) или колоректальными аденомами в персональном анамнезе. АСК для профилактики рака может рекомендоваться и пациентам, у которых риски АКВБ и кровотечений тесно сбалансированы; больные, имеющие повышенный риск рака, суммарно могут получать пользу от приема АСК, даже если кардиоваскулярные преимущества менее очевидны.

#### Достижения в диагностике

##### Оценка кардиоваскулярного риска

Расчет кардиоваскулярного риска является центральным звеном в принятии клинического решения об инициации и поддержании профилактических стратегий в ситуациях, когда польза и риск того или иного вмешательства неоднозначны, что также применимо и к использованию АСК для первичной профилактики. В 2013 г. Американская коллегия кардиологии (ACC) и АНА рекомендовали использовать единую шкалу для расчета 10-летнего риска АКВБ, включающей ИМ, ишемический инсульт и сосудистую смерть, с разделением для женщин и мужчин, представителей европеоидной и негроидной расы. 10-летний риск рассчитывается у бессимптомных женщин и мужчин в возрасте 40-79 лет с учетом возраста, систолического артериального давления, антигипертензивной терапии, диабета, статуса курения, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. Данная шкала также может использоваться у пациентов, получающих статины. В рекомендациях USPSTF (2016) порогом высокого риска для рассмотрения целесообразности назначения АСК указывается 10-летний риск АКВБ 10%.

Риск АКВБ можно оценивать с помощью онлайн-калькулятора, разработанного ACC и АНА (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>). При расчете учитываются расовая принадлежность, пол, возраст, общий холестерин и холестерин липопротеинов высокой плотности, наличие диабета, антигипертензивная терапия, уровень систолического артериального давления и статус курильщика.

##### Оценка риска кровотечений

Пациенты с очень высоким риском АКВБ зачастую также относятся к категории наиболее высокого риска геморрагических осложнений. Рекомендации по назначению АСК USPSTF (2016) применимы к лицам без повышенного риска кровотечений (т. е. без пептических язв и недавних гастроинтестинальных кровотечений в анамнезе, не получающих кортикостероиды и т. п.). В метаанализе АТТ (2009) частота внечерепных и/или гастроинтестинальных кровотечений была низкой (0,7 на 1000 пациентов в год) и еще реже наблюдался геморрагический инсульт (0,3 на 1000 пациентов в год). Факторы риска геморрагического инсульта включают возраст, текущее курение и артериальную гипертензию. Возраст является наиболее сильным фактором риска внутричерепного кровоизлияния, при этом риск кровотечения у пожилых лиц, получающих АСК, сравним с таковым у больных, находящихся на терапии оральными антикоагулянтами.

##### Гастроинтестинальные кровотечения

Гастроинтестинальное кровотечение является значимым предиктором смерти даже после поправки на сопутствующие заболевания. В метаанализе 2009 г. было установлено, что применение АСК в условиях первичной профилактики не повышает риск фатальных гастроинтестинальных кровотечений. В общей популяции частота осложнений со стороны верхних отделов гастроинтестинального тракта (ВОГИТ) составляет 1-2 на 1000 пациентов в год; летально заканчиваются 5-10% таких случаев. У пациентов группы риска частота осложнений со стороны ВОГИТ может превышать 2%. Риск гастроинтестинальных кровотечений повышается с увеличением количества факторов риска. Последние включают наличие в анамнезе заболеваний ВОГИТ (диспепсии, пептической язвы, инфекции *Helicobacter pylori*, кровотечения или перфорации), возраст старше 60 лет (каждые 10 лет риск удваивается), мужской пол, текущее или недавнее использование НПВП и ряда других препаратов, факторы риска АКВБ, злоупотребление алкоголем, заболевания печени или почек. Наиболее сильным предиктором гастроинтестинального кровотечения является

Таблица. Основные факторы риска гастроинтестинального кровотечения и ассоциированных осложнений

Фактор риска	Повышение относительного риска с поправкой на другие факторы
Заболевание верхних отделов гастроинтестинального тракта в анамнезе	
Диспепсия/боль	2
Госпитализация по поводу гастроинтестинального заболевания	3
Пептическая язва (неосложненная)	3-6
Пептическая язва с гастроинтестинальным кровотечением или перфорацией	10
Возраст $> 60$ лет	Экспоненциальный рост
Мужской пол	2
Лекарственные препараты	
НПВП (недавно или в настоящее время)	1,1-2
АСК ( $\leq 325$ мг/сут)	1,5-2
Другие антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты	1,3-2
Другие факторы риска	
Курение	Вариабельное (как правило, $< 2$ )
Злоупотребление алкоголем	
Артериальная гипертензия	
Диабет	
Повышенный ИМТ	
Заболевание почек или печени	

пептическая язва в анамнезе, особенно если она осложнилась кровотечением или перфорацией. С возрастом риск гастроинтестинального кровотечения повышается экспоненциально от  $< 0,1\%$  в год у 60-летних пациентов до  $> 0,5\%$  у больных в возрасте 85 лет. У мужчин риск примерно в 2 раза выше, чем у женщин. Применение НПВП (в т. ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2) повышало риск гастроинтестинальных кровотечений в 1,1-4 раза в различных популяциях (табл.).

##### Профилактика гастроинтестинальных осложнений

В метаанализе рандомизированных клинических и наблюдательных исследований, проведенном в 2015 г., было установлено, что использование ингибиторов протонной помпы (ИПП) может снижать АСК-ассоциированный риск кровотечений ВОГИТ примерно в 2 раза. ИПП, по некоторым данным являющиеся более эффективными по сравнению с H2-блокаторами, рекомендуется назначать для снижения риска гастроинтестинальных кровотечений пациентам, которые нуждаются в терапии АСК и имеют  $\geq 2$  факторов риска из следующих: возраст  $\geq 60$  лет, текущее применение кортикостероидов, НПВП или антикоагулянтов (каждый случай засчитывается как 1 фактор риска), симптомы диспепсии и/или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У пациентов с более низким риском кровотечений рутинное применение ИПП не рекомендуется. У больных с пептической язвой в анамнезе может быть целесообразным эрадикация *Helicobacter pylori*.

##### Заключение

При отсутствии противопоказаний решение о применении АСК для первичной профилактики АКВБ должно быть строго индивидуализированным, при этом следует принимать во внимание соотношение польза/риск и предпочтения пациента относительно предполагаемого долгосрочного лечения. Клиницисты должны учитывать факторы риска гастроинтестинальных кровотечений, индивидуально рассчитанный 10-летний риск АКВБ, половые и возрастные различия на основании результатов рандомизированных клинических исследований, а также потенциальные преимущества АСК в профилактике колоректального рака. Для вторичной профилактики АКВБ АСК должна назначаться рутинно пациентам обоего пола, не имеющим противопоказаний.

Список литературы находится в редакции.

Mora S., Manson J.E. Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Intern Med.* 2016 Jun 20.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

UA/CVM/0816/0066

#### Справка 3У

Большинство экспертных обществ рекомендуют применять дозу АСК 75 мг как для первичной профилактики тромбозов и ССЗ (например, острого коронарного синдрома) у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, семейный анамнез ССЗ), так и для вторичной профилактики с целью снижения частоты тромботических осложнений у пациентов с острой и хронической формами ишемической болезни сердца, заболеваниями периферических артерий и нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе. Для достижения максимального антитромбоцитарного эффекта при назначении АСК в низких дозах следует отдавать предпочтение препарату без кишечнорастворимой оболочки, обеспечивающему начало всасывания действующего вещества в желудке. Назначая долгосрочную терапию для профилактики сердечно-сосудистых катастроф, врач должен быть уверен в качестве препаратов. В Украине представлены препараты АСК европейского производства компании Takeda GmbH (Германия) – Кардиомагнил (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 75 мг АСК) и Кардиомагнил Форте (таблетки, покрытые пленочной оболочкой; одна таблетка содержит 150 мг АСК).