

Новий погляд на роль ацетилсаліцилової кислоти в первинній профілактиці: зниження ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів із підвищеним ліпопротеїном (а)

Ацетилсаліцилову кислоту (АСК) давно визнано ефективним засобом для лікування атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) завдяки її антитромбоцитарним ефектам. Однак існує потреба в точнішому визначенні осіб, яким буде корисна терапія АСК для первинної профілактики. Представлені дані свідчать про те, що люди з підвищеним рівнем ліпопротеїну (а) (Lp(a)) отримують більше користі від АСК для зменшення ризику серцево-судинних подій, ніж загальна популяція.

➔ Lp(a) та його вимірювання

Lp(a) – це варіант ліпопротеїну низької щільності з додатковим глікопротеїном, аполіпопротеїном (а) [apo(a)], пов'язаним з аполіпопротеїном В. Рівні Lp(a) ≥ 50 мг/дл пов'язані з підвищеним ризиком АССЗ. Рівні Lp(a) переважно визначаються генетично через варіації гена LPA, який відповідає за кодування apo(a). Підвищення рівня Lp(a) на 80-90% є генетично обумовленим; на нього майже не впливають вік і спосіб життя. Зазвичай рівень Lp(a) залишається досить постійним протягом усього життя людини.

Наразі генотипування на Lp(a) рутинно не рекомендується. Однак, згідно з останніми європейськими та канадськими рекомендаціями, вимірювання рівнів Lp(a) в дорослих слід проводити щонайменше 1 раз протягом життя. Доцільним є одноразове скринінгове вимірювання Lp(a) в загальній популяції. Це може допомогти виявити хворих з екстремальним підвищенням, які потребують агресивного зниження ризику АССЗ, зокрема терапії АСК. Національна ліпідна асоціація (NLA) в США пропонує проводити вибірковий скринінг для дорослих з особистим або сімейним анамнезом передчасного АССЗ у родичів першого ступеня, а також серед дорослих із тяжкою первинною гіперхолестеринемією (з рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ≥ 190 мг/дл), щоб допомогти ухвалити рішення щодо первинної чи вторинної профілактики. Американською асоціацією кардіологів (ACC) / Американською асоціацією серця (AHA) рекомендовано використовувати підвищений Lp(a) як сигнал для початку терапії статинами осіб із граничним (5-7,4%) або проміжним (7,5-19,9%) 10-річним прогнозованим ризиком АССЗ. Окрім того, тестування на Lp(a) слід розглянути в хворих із недостатнім зниженням холестерину ЛПНЩ за прийому статинів (тобто рефрактерних до статинів).

➔ Зв'язок підвищеного Lp(a) з АССЗ

Протягом останніх десятиліть декілька великих досліджень виявили кореляцію між підвищеним рівнем Lp(a) та зростанням серцево-судинних захворювань. Вважається, що за цей підвищений ризик відповідають численні механізми Lp(a), які включають інгібування плазміногену, а також лізису тромба, посилення росту клітин. Apo(a) має гідрофільні властивості, може зв'язуватися з відкритим лізином на ендотелії судин як плазміноген, унаслідок чого Lp(a) надходить до субінтимального простору судин та накопичується в ньому, де конкурує з плазміногеном через молекулярну мімікрію, прискорюючи в такий спосіб атеротромбоз. Окрім того, Lp(a) діє як носій для окислених фосфоліпідів, що додає його прозапальну дію та проатерогенні ефекти.

Рівні Lp(a) асоціюються з ризиком АССЗ лінійним і дозозалежним способом, що було показано в обсерваційних та рандомізованих менделівських дослідженнях. Екстремально підвищений Lp(a) (≥ 180 мг/дл) може бути пов'язаний з ризиком АССЗ, еквівалентним людям із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (навіть у пацієнтів із низьким оціночним ризиком АССЗ на основі інших традиційних факторів ризику). Навіть помірно підвищені рівні Lp(a) (від 50 до 150 мг/дл) зумовлюють проміжно-високий ризик; у таких осіб доцільно агресивно боротися з іншими факторами ризику АССЗ – холестерином ЛПНЩ, ожирінням, курінням, гіпертонією тощо.

➔ Ефекти АСК

АСК є найчастіше призначуваним антиагрегантом. Високі рівні Lp(a) чинять протромботичну та проатеросклеротичну дію через фрагмент apo(a). АСК може частково послабити атеротромботичний процес.

Окрім антитромбоцитарних і антиатеросклеротичних властивостей, АСК, імовірно, чинить Lp(a)-знижувальний ефект, особливо в пацієнтів із дуже підвищеним Lp(a). Механізм, за допомогою якого АСК, як вважають, знижує рівень Lp(a), полягає в інгібуванні його продукції у печінці шляхом пригнічення

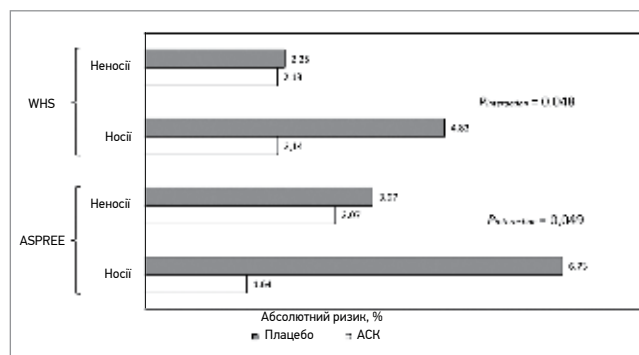


Рис. 1. Ризик великих серцево-судинних подій, стратифікований за носійством поліморфізму rs3798220 в гені Lp(a), в групах АСК і плацебо (за даними досліджень WHS та ASPREE)

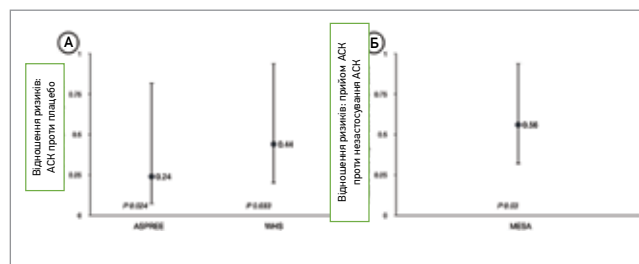


Рис. 2. Зниження ризику великих серцево-судинних подій за прийому АСК згідно з даними рандомізованих досліджень WHS, ASPREE та когортного дослідження MESA

експресії мРНК apo(a) незалежно від циклооксигенази-1. Було продемонстровано зниження продукції apo (a) в культурах гепатоцитів під впливом АСК. Декілька невеликих досліджень продемонстрували досить значний ефект зниження Lp(a) на терапії АСК із широким діапазоном величини ефекту.

Лікарі-практики обмежують популяцію використання АСК для первинної профілактики пацієнтами з високим серцево-судинним ризиком. Добре встановлено роль АСК для вторинної профілактики ішемічних явищ, однак її роль у первинній профілактиці залишалася суперечливою протягом останніх десятиліть. Дослідження продемонстрували лише помірну користь щодо зменшення ішемічних подій (здебільшого інфарктів міокарда та меншою мірою інсультів, що зазвичай досягалося ціною підвищеного ризику кровотечі). Однією конкретною групою населення, яка може отримати чисту користь від АСК для первинної профілактики, є пацієнти з підвищеним рівнем Lp(a).

➔ Докази зниження ризику АССЗ за допомогою АСК в осіб із підвищеним Lp(a)

Декілька рандомізованих контрольованих досліджень проведено для вивчення впливу АСК на виникнення серцево-судинних захворювань в осіб із підвищеним рівнем Lp(a). Першим було дослідження жіночого здоров'я (WHS), опубліковане в 2010 році. 28 345 жінок, більшість з яких були представницями європеїдної раси, отримували дозу 100 мг АСК перорально через день протягом 9,9 року. 3,7% досліджуваної популяції мали мінорний алей поліморфізму rs3798220 в гені Lp(a), пов'язаний з підвищенням рівня Lp(a) в плазмі крові та підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Носії варіанту rs3798220-С мали підвищені рівні Lp(a) із середнім рівнем 79,5 порівняно з 10,0 мг/дл у неносіїв. У носіїв спостерігалася подвоєння ризику серйозних серцево-судинних подій. Автори виявили абсолютне зниження ризику в пацієнтів, які приймали АСК (порівняно із плацебо), на 2,69% для серйозних серцево-судинних подій (МАСЕ) порівняно з 0,12% у хворих, котрі не були носіями (рис. 1). Отже, прийом АСК фактично скасовував підвищений ризик, пов'язаний з підвищеним Lp(a). Відносне зниження ризику МАСЕ в носіїв rs3798220-С, які застосовували АСК, становило 56% ($p=0,033$). Скоригований

за віком коефіцієнт ризику настання МАСЕ становив 0,44 (95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,20 до 0,94; $p=0,033$) (рис. 2а).

В нещодавньому аналізі дослідження ASPREE Lacaze та співавт. показали, що застосування АСК також може бути корисним для людей літнього віку з генотипами високого ризику Lp(a). Під час проведення випробування проаналізовано 12 815 осіб віком >70 років без серцево-судинних захворювань, які були залучені до дослідження ASPREE. Доза АСК, яка використовувалася в цьому дослідженні, становила 100 мг/день. Учасники були стратифіковані на основі статусу носія rs3798220-С і квінтилів оцінки генетичного ризику Lp(a) (LPA-GRS). Досліджуваними результатами були МАСЕ та клінічно значуща кровотеча. Випробування не показало чистої користі АСК у всіх генотипованих осіб без стратифікації. Але у квінтильній підгрупі rs3798220-С відношення ризику для МАСЕ в користувачів АСК порівняно із плацебо становило 0,24 (95% ДІ від 0,07 до 0,82; $p=0,024$) (рис. 2а). Прийом АСК знижував МАСЕ на 11,4 подій на 1000 пацієнто-років. Установлено, що абсолютне зниження ризику становило 5,09% у носіїв і 0,60% у неносіїв варіанту rs3798220-С зі зниженням відносного ризику на 76 і 16% відповідно (рис. 1) без значного збільшення ризику кровотечі. Чиста користь від застосування АСК (МАСЕ мінус значні випадки кровотечі) була найзначнішою в носіїв rs3798220: на 8,1 події менше на 1000 пацієнто-років.

Використання оцінки Lp(a) на основі генотипу було одним з обмежень у цьому дослідженні, оскільки лише 3,2% із понад 12 000 суб'єктів виявилися носіями генетичного варіанту LPA високого ризику rs3798220-С, тоді як підвищений Lp(a), за оцінками, загалом наявний у $\approx 20\%$ населення. Ще одне обмеження полягало в тому, що вибірка дослідження обмежувалася особами європейського походження віком ≥ 70 років.

Додаткові докази користі АСК надало обсерваційне випробування, проведене серед 6632 учасників мультиетнічного дослідження атеросклерозу (MESA), що проводилося на різноманітній популяції з 4 етнічних груп (окрім білих залучили 28% афроамериканців, 23% іспаномовних і 11% азіатів) віком 45-84 років. Учасники не мали ідентифікованих серцево-судинних захворювань, але в 20% спостерігався підвищений рівень Lp(a) >50 мг/дл. Оцінювали вплив АСК на клінічні наслідки ішемічної хвороби серця (ІХС): смерть від ІХС, нефатальний інфаркт міокарда. Дослідження показало значно вищу частоту подій ІХС серед осіб із Lp(a) >50 мг/дл (9,0 проти 7,3%). Після встановлення відповідності за щільністю було показано зменшення випадків ІХС в учасників, які приймали АСК і мали підвищений рівень Lp(a) (відносний ризик 0,54; $p=0,03$) (рис. 2б). Це зниження виявилось значущим; автори відзначили, що фактично при застосуванні АСК учасниками з високим Lp(a) частота випадків ІХС у них стала схожою на ту, в кого Lp(a) ≤ 50 мг/дл.

➔ Висновки

- З огляду на відомі ефекти АСК і атеротромботичні наслідки підвищеного Lp(a) існує гіпотеза, що люди з підвищеним Lp(a) можуть отримати більше користі від первинної профілактики АССЗ низькими дозами АСК, ніж загальна популяція.
- З'являється все більше доказів того, що прийом АСК зменшує ризик АССЗ в осіб із рівнем Lp(a) ≥ 50 мг/дл, зокрема в носіїв генетичного rs3798220-С варіанту. Варто зазначити, що носії rs3798220-С становлять набагато меншу частку населення ($\approx 3-4\%$), ніж усі особи з підвищеним Lp(a) ≥ 50 мг/дл ($\approx 20\%$).
- Зменшення наслідків ІХС при терапії АСК спостерігалося в осіб із Lp(a) ≥ 50 мг/дл. Але проведені випробування мають обмежені дані щодо подальшої стратифікації ефекту за різними рівнями підвищення Lp(a). Необхідні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження для подальшої оцінки впливу АСК на зниження ризику АССЗ в осіб із підвищеним Lp(a) в етнічно різноманітній популяції проміжного ризику.
- Якщо виникають сумніви щодо призначення АСК для первинної профілактики з метою зниження ризику АССЗ, виявлення в пацієнта підвищеного рівня Lp(a) може допомогти обґрунтувати це рішення.

Джерело: Sukkari M.H., Al-Bast B., Al Tamimi R., Giesing W., Siddique M. Is there a benefit of aspirin therapy for primary prevention to reduce the risk of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with elevated Lipoprotein (a)-A review of the evidence. Am J Prev Cardiol. 2023 Sep 1; 15: 100579. doi: 10.1016/j.ajpc.2023.100579.

Підготував Ігор Петренко

Маленькі сердечка
для активних сердець

30
таблеток

КАРДІОМАГНІЛ

АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

Ацетилсаліцилова кислота
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Анти тромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** 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: 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.** Гіперчутливість 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 тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний 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, закладання 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:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва Оранієнбург, 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, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Асіно Україна».

Представник в Україні ТОВ «Асіно Україна», 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8.

 acino