

# Ацетилсаліцилова кислота в профілактиці серцево-судинних захворювань: історія і сьогодення

**Кору та листя верби тисячоліттями використовували як знеболювальний та жарознижувальний засіб. У XIX ст. із цих рослинних продуктів кристалізовано активну речовину – саліцин, згодом синтезували саліцилову кислоту, а в 1899 році її ацетильовану форму – ацетилсаліцилову кислоту (АСК) запатентовано як удосконалений лікарський засіб під назвою «аспирин» [1]. Лише в другій половині XX ст. детально вивчено молекулярні мішені АСК; зокрема, отримав належну оцінку та пояснення її антитромботичний ефект.**

За результатами численних клінічних випробувань сформульовано показання для застосування АСК з метою профілактики ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ). Найпереконливіші докази зібрано щодо вторинної профілактики в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда чи ішемічний інсульт. Суперечливішими є дані стосовно використання АСК із метою первинної профілактики, тобто в хворих без явного ССЗ [2].

## Наукова розробка механізму дії АСК

У першій половині XX ст. у клітинній мембрані ідентифіковано арахідонову кислоту (АК) – поліненасичену жирну кислоту із 20 атомами вуглецю і 4 подвійними зв'язками. Ця сполука також має систематичну назву «ейкозатетраєнова кислота», від чого походить назва її метаболітів – ейкозаноїди. Двома ферментативними шляхами окислення АК перетворюється на 2 групи ейкозаноїдів: шлях 5-ліпооксигенази (ЛОГ) спричиняє утворення лейкотрієнів (переважно із протизапальною дією), а шлях циклооксигенази (ЦОГ) синтезує з АК простагландини, важливі для цього огляду, – простагліцин, або простагландин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), а також тромбоксан A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) [2].

У 1970-1971 рр. науковим колективом Вейна, Монкада та Ферейра було доведено, що аспирин і схожі на нього ліки пригнічують біологічні ефекти простагландинів у судинній стінці [3]; цей механізм пояснює протизапальну, знеболювальну, жарознижувальну дію [4, 5]. Пізніше Монкада та співавт. виявили фермент тромбоцитів – тромбоксансинтегазу (нині широко відомий як ЦОГ-1), який синтезує TXA<sub>2</sub>, що є потужним судинозвужувальним, а також проагрегантним фактором [6]. Незабаром вони виявили, що простагландини синтезуються в артеріальній стінці під дією ЦОГ-2 [7, 8]. Простагландин I<sub>2</sub> (простагліцин) – судинорозширювальний фактор; діє як потужний інгібітор агрегації тромбоцитів. Учені припустили, що баланс між синтезом простагліцину із судинорозширювальною й антиагрегантною дією, а також проагрегантного, судинозвужувального TXA<sub>2</sub> сприяє збереженню цілісності судинного ендотелію, забезпечує артеріальний тонус, а дисбаланс цих факторів пояснює механізм внутрішньосудинного тромбоутворення за певних патологічних станів [2]. Обидва простагландини чутливі до блокади синтезу під дією аспірину, проте АСК впливає на їхній синтез не однаковою мірою. АСК пригнічує тромбоцитарну ЦОГ у дозах нижче за ті, що необхідні для знеболювання. Цей ефект незворотний, оскільки тромбоцити не мають ядра і не здатні синтезувати білки. ЦОГ-2 в ендотеліальних клітинах є менш чутливою до дії АСК, ніж ЦОГ-1, тому для її інгібування потрібні вищі дози. Низька доза АСК інгібує синтез TXA<sub>2</sub>, коли тромбоцити проходять через систему портальної циркуляції, де знають вищої концентрації АСК, ніж у периферичному кровотоці, але це не порушує продукції PGI<sub>2</sub>. Ця особливість антитромбоцитарної дії вирізняє АСК серед інших протизапальних засобів [2].

## АСК у вторинній профілактиці

Ще на початку XX ст., коли механізми антитромбоцитарної дії АСК не були відомі, а роль артеріального тиску в розвитку ССЗ не була загально визнаною, лікар із США Лоуренс Крейвен на підставі власних клінічних спостережень рекомендував низьку дозу аспірину для профілактики інфаркту міокарда [1, 2].

У 1980-х рр. було відомо, що пацієнти, котрі перенесли гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або гострий ішемічний інсульт, мають високий ризик нової серцево-судинної події, а також те, що АСК здатна запобігти подальшим ускладненням. Дослідження, яке вперше переконливо це довело, – ISIS-2 (друге міжнародне дослідження виживання

при інфаркті) опубліковано в журналі Lancet у 1988 р. [9]. До нього залучили 17 187 пацієнтів на базі 417 клінік, яких госпіталізували з підозрою на ГІМ у перші 24 год.

Учасників рандомізували на 4 групи:

- 1) для внутрішньовенного введення стрептокінази;
- 2) для прийому АСК у дозі 160 мг;
- 3) обидва втручання одночасно;
- 4) жодного із цих методів лікування.

Було виявлено, що і стрептокіназа, і АСК знижували смертність від ССЗ протягом 5 тиж. Абсолютна частота несприятливих наслідків становила 9,4% у групі АСК порівняно з 11,8% у групі плацебо (відносна зниження ризику на 23%; відмінності значущі при  $p < 0,00001$ ). Комбінація стрептокінази з аспірином (8,0% смертей) виявилася значно ефективнішою ( $p < 0,0001$ ), ніж будь-який із препаратів окремо чи без лікування (13,2% смертей), отже, їхні окремі ефекти на смертність від судинних захворювань виявилися адитивними. АСК значно знижувала ймовірність повторного інфаркту (1,0 проти 2,0%) та нефатальних інсультів (0,3 проти 0,6%) без підвищення частоти крововиливів до мозку чи кровотеч, які потребували переливання крові.

Прийом АСК у перші 4 тиж після ГІМ знижує ризик повторного нефатального інфаркту, інсульту, а також смертність від ССЗ, усіх причин, що свідчить про ефективність у профілактиці вторинних серцево-судинних ускладнень [9].

## АСК у первинній профілактиці

В тому ж 1988 р. опубліковано результати перших досліджень аспірину в первинній профілактиці серцево-судинних подій.

6-річне рандомізоване дослідження проведено серед 5139 практично здорових лікарів чоловічої статі у Великій Британії [10], щоб з'ясувати, чи зменшить 500 мг АСК щодня захворюваність і смертність від інсульту, інфаркту міокарда або інших судинних захворювань. Незважаючи на те що загальна смертність виявилася на 10% нижчою в групі лікування порівняно з контрольною групою, ця різниця не була статистично значущою та здебільшого стосувалася захворювань, відмінних від інсульту чи інфаркту міокарда. Так само не спостерігалася істотної різниці в частоті нефатальних інфарктів міокарда чи інсультів, що різко контрастувало із блискучими результатами досліджень вторинної профілактики.

Наступним було випробування здоров'я лікарів (Physicians' Health Study [11]) – рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, одне із завдань якого – визначити, чи знижує низька доза аспірину (325 мг через день) смертність від ССЗ у популяції практично здорових людей. Після середнього періоду спостереження впродовж 60,2 міс ризик інфаркту міокарда знизився на 44% ( $p < 0,00001$ ) у групі аспірину (254,8 подій на 100 000 учасників на рік порівняно із 439,7 у групі плацебо). Дещо підвищений ризик інсульту серед тих, хто приймав АСК, не був статистично значущим. З аспірином не пов'язувалося зниження смертності від усіх серцево-судинних причин. Подальші аналізи показали, що зниження ризику інфаркту міокарда було достовірним лише серед учасників віком  $\geq 50$  років.

У дослідженні HOT (Hypertension Optimal Treatment [12]) вивчали ефекти контролю артеріального тиску (АТ) і прийому аспірину в дозі 75 мг/день у 18 790 пацієнтів із гіпертонічною хворобою. АСК суттєво зменшувала частоту серйозних серцево-судинних подій, а особливо інфарктів міокарда (–36% при  $p = 0,002$ ) без впливу на частоту інсультів або смертельних кровотеч, хоча частота нефатальних великих кровотеч у групі АСК виявилася вдвічі більшою.

Низька досліджень присвячувалася вивченню профілактичних ефектів АСК щодо розвитку ССЗ у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Проте ані в окремих дослідженнях [13, 14], ані за даними метааналізу із сукупною популяцією 11 526 діабетичних пацієнтів [15] не вдалося

довести значущий вплив АСК на частоту серцево-судинних подій, хоча спостерігалася тенденція до зниження частоти фатальних і нефатальних інфарктів міокарда на 9%, а також інсультів на 10%. Через 10 років дослідження ASCEND [16] з популяцією  $\approx 15 000$  пацієнтів із ЦД і тривалістю спостереження  $> 7$  років також не підтвердило статистично значущого зниження частоти розвитку ССЗ, але виявило приріст великих кровотеч у групі АСК на 20%.

Дослідження ASPREE [17] вивчало вплив аспірину на серцево-судинні ускладнення та кровотечі в 19 114 здорових людей літнього віку (середній вік складав 74 роки). При тривалості спостереження 4,7 року частота ССЗ становила 10,7/1000 у групі АСК та 11,3/1000 у групі плацебо ( $p = 0,01$ ). Частота серйозних кровотеч становила 8,6/1000 на рік у групі АСК і 6,2/1000 у групі плацебо ( $p < 0,001$ ). Отже, низькі дози АСК у літніх пацієнтів не зменшували ризику ССЗ, але значно підвищували ризик великої кровотечі.

## АСК у клінічних рекомендаціях

Роль АСК у вторинній профілактиці ССЗ не підлягає сумніву. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), оновлених у 2023 р. [18], АСК залишається незмінним компонентом антитромбоцитарної терапії у гострому періоді, а також протягом року після перенесеного ГКС незалежно від місця і стратегії надання допомоги (із проведенням реперфузії чи без). Подвійна антитромбоцитарна терапія, що включає АСК та інгібітор рецептора P2Y<sub>12</sub>, рекомендована як стандартна стратегія для пацієнтів із ГКС. АСК призначається в початковій (навантажувальній) дозі 150-300 мг якнайшвидше від появи симптомів ГКС із подальшим продовженням прийому в підтримувальній дозі 75-100 мг 1 р/день (клас рекомендації I, рівень доказовості A).

За результатами досліджень різними науковими товариствами сформульовано клінічні рекомендації щодо застосування АСК у первинній профілактиці. Головна ідея полягає у тому, що завжди потрібно зважувати потенційну користь та ризик кровотеч, а також урахувати очікування і побажання пацієнта [2].

Американською колегією кардіології та Американською кардіологічною асоціацією [19] у настанові 2019 р. із первинної профілактики ССЗ надано пораду уникати регулярного використання АСК дорослим віком  $> 70$  років або в будь-якому віці з високим ризиком кровотечі. Низькі дози АСК можна запропонувати пацієнтам віком від 40 до 70 років і тим, хто має високий прогностичний ризик ССЗ ( $> 10\%$  у подальші 10 років).

Аналогічно ЄТК у настанові з профілактики ССЗ у 2021 р. не рекомендовано приймати АСК особам віком  $> 70$  років або людям із низьким / помірним ризиком ССЗ [20].

Американською діабетичною асоціацією (2022) рекомендовано низькі дози АСК пацієнтам із ЦД віком  $\geq 50$  років із високим ризиком розвитку ССЗ (щонайменше 1 основний фактор ризику), але вважається, що ризик перевищує користь у пацієнтів  $> 70$  років [21].

Лише Американською кардіологічною асоціацією 2011 р. видано окремі рекомендації щодо первинної профілактики ССЗ у жінок [22]. АСК рекомендована жінкам із діабетом без ССЗ у дозі 75-325 мг/день. Низькі дози АСК можуть бути корисними для жінок віком  $> 65$  років за умови, що АТ ретельно контролюється, а ризик ішемічного інсульту чи гострого інфаркту міокарда є більшим за ризик кровотечі або геморагічного інсульту. Натомість у жінок віком  $< 65$  років без ССЗ низька доза АСК може бути доцільною для запобігання ішемічному інсульту.

Робочою групою із превентивної медицини США в 2021 р. [23] рекомендовано низькі дози АСК для первинної профілактики в дорослих віком від 40 до 59 років із  $\geq 10\%$  ризиком ССЗ протягом 10 років. Більшу користь, імовірно, отримують люди без ризику серйозної кровотечі, готові приймати АСК у низьких дозах щодня.

Всі експертні товариства підкреслюють необхідність спільного ухвалення рішення клініцистом і пацієнтом про початок лікування, а також рекомендують використовувати таблиці й калькулятори ризиків ССЗ та кровотеч.

Список літератури знаходиться в редакції.

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). **Проти показання.** 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