

## ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Д. Напалков**, доктор медицинских наук  
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
E-mail: dminap@mail.ru

*Приводятся современные данные о применении для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий различных лекарственных форм (кишечнорастворимой и «буферной» – с антацидом) ацетилсалициловой кислоты, а также оценивается польза от предложенной терапии.*

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистая заболеваемость, первичная профилактика, оценка риска, безопасность, антациды.

### ЧТО ГОВОРЯТ СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ?

В настоящее время во врачебном сообществе не только России, но и всего мира не существует универсального подхода к назначению ацетилсалициловой кислоты (АСК) у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ – инфаркта миокарда, ИБС, перенесенного инсульта), т.е. для первичной профилактики. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2012) было заявлено, что АСК и клопидогрел не рекомендуются пациентам без ССЗ и цереброваскулярной болезни из-за увеличения риска кровотечений на фоне их постоянного приема (ПВ) [1]. Канадское кардиологическое общество также не рекомендовало назначать АСК в любой дозе как у мужчин, так и у женщин для профилактики ишемических событий (ИСА), но допускало, что в особых случаях (при субклиническом атеросклерозе, хронической болезни почек) возможно его применение в дозе 75–162 мг, правда, при низком риске кровотечений (Пб С) [2]. Вышедшие в том же году американские рекомендации еще больше запутали ситуацию: в них указано на целесообразность назначения АСК в дозе 75–100 мг/сут мужчинам и женщинам старше 50 лет без ССЗ для профилактики ишемических событий (ИВ). Правда, следовало предупредить, что ожидаемая польза могла наступить только через 10 лет постоянного приема АСК [3]. Рекомендации Российского кардиологического общества по кардиоваскулярной профилактике (2011), как и ЕОК, не рекомендуют назначать АСК для первичной профилактики всем подряд, правда, допускается возможность такого назначения в группах пациентов с повышенным риском [4].

Подобные различные трактовки клинического подхода вовсе не связаны с сомнениями экспертных групп в эффективности АСК при первичной профилактике, а скорее, являются поводом для обсуждения безопасности подобной терапии (особенно с позиции развития желудочно-кишечных кровотечений) или, что представляется еще более разумным, – баланса между эффективностью и безопасностью.

### ПОЛЬЗА ИЛИ ВРЕД АСК ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ В КРУПНОМ ИССЛЕДОВАНИИ НОТ

Убедительная доказательная база по применению АСК у лиц без ССЗ была получена в крупном рандомизированном исследовании НОТ, включавшем 18 790 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которые получали антигипертензивную терапию на протяжении почти 4 лет наблюдения [5]. Одной из задач исследования было выяснить, снижает ли добавление к антигипертензивной терапии малых доз АСК (75–100 мг) число ишемических событий при отсутствии роста геморрагических осложнений. Результаты показали, что у получавших АСК все крупные сердечно-сосудистые события возникали реже на 15% ( $p=0,03$ ), а 1-й инфаркт – на 36% ( $p=0,002$ ). Кроме того, число фатальных кровотечений и внутримозговых кровоизлияний не различалось между группами, но в то же время суммарно (фатальные и нефатальные) геморрагические события в 1,65 раза чаще происходили в группе АСК ( $p<0,001$ ).

Анализ в разных подгруппах выявил неравномерность снижения риска ишемических и роста – геморрагических событий [6]. Снижение первого показателя было наиболее выраженным у пациентов с высоким и очень высоким риском (на 22%), в то время как при умеренном сердечно-сосудистом риске польза от терапии АСК фактически сводилась к нулю. Самое значимое снижение сердечно-сосудистого риска на фоне приема АСК отмечалось у пациентов с повышенным уровнем креатинина (см. таблицу). Аналогичным было влияние АСК на число случаев 1-го инфаркта миокарда: у пациентов с высоким и очень высоким риском они возникали реже на 36% (средний показатель – 0,64; пределы колебаний – 0,45–0,91), при умеренном риске ССЗ – на 35%, но без статистически значимых различий (соответственно 0,65; 0,42–1,01); наибольшее снижение риска инфаркта произошло в группе с повышенным уровнем креатинина – на 86% (0,14; 0,04–0,48). Общее число крупных кровотечений отмечалось (по сравнению с плацебо) гораздо чаще в группе умеренного риска – на 108% (2,08; 1,29–3,35), чем более высокого – на 45% (1,45; 1,01–2,06). Кровотечения возникали одинаково часто как при нормальном, так и при повышенном уровне креатинина.

### АСК ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Хорошо известно, что сердечно-сосудистый риск у больных сахарным диабетом (СД) в несколько раз выше, чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы: чаще он приравнивается по значимости к установленному диагнозу ИБС. Однако метаанализ, включавший 13 исследований ( $n=45\ 108$ ), продемонстрировал, что у больных СД без ИБС риск в несколько раз ниже, чем у больных ИБС без СД [7]. В другом метаанализе (9 рандомизированных клинических исследований) продемонстрировано, что АСК при СД достоверно снижает риск инфаркта на 9% и цереброваскулярных событий – на 11% [8]. На основании этих данных можно часто услышать экспертные мнения о том, что эффективность АСК при СД гораздо ниже, чем в его отсутствие. Один из последних метаанализов (АТТ Collaboration Group) продемонстрировал приблизительно одинаковую эффективность АСК при первичной профилактике ишемических событий как у пациентов с СД, так и без него (соответственно на 12 и 11%), при этом отсутствие статистической значимости показателя в группе СД связывают с меньшей выборкой больных (4 тыс. пациентов с СД против 91 тыс. – без СД).

Сегодня, пожалуй, наиболее согласованные рекомендации по назначению АСК для первичной профилактики ишемических событий у пациентов с СД содержатся в совместном документе 3 американских организаций: диабетической ассоциации (ADA), ассоциации сердца (АНА) и коллегии кардиологов (ACC) [8]:

1. Первичная сердечно-сосудистая профилактика с помощью АСК у лиц с СД целесообразна при 10-летнем риске событий, превышающем 10% (у мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, имеющих как минимум 1 дополнительный фактор риска (курение, АГ, дислипидемия, альбуминурия или отягощенная наследственность по ССЗ) при отсутствии повышенного риска кровотечений (желудочно-кишечные кровотечения, язвенная болезнь, сопутствующий прием ulcerогенных препаратов).
2. АСК не рекомендуется больным СД с низким сердечно-сосудистым риском, поскольку риски кровотечений перевешивают снижение рисков ишемических событий.
3. Назначение АСК возможно пациентам с СД при умеренном сердечно-сосудистом риске (у более молодых пациентов, имеющих как минимум 1 дополнительный фактор риска, у пожилых пациентов без факторов риска и у пациентов с 10-летним риском сердечно-сосудистых событий в пределах 5–10%).

Основываясь на различных данных о пользе АСК, особенно в определенных группах больных, экспертное сообщество долго искало подходы к определению места АСК в первичной профилактике. И оно, по-видимому, было найдено, в пользу чего свидетельствует опубликованный во второй половине 2014 г. консенсус Рабочей группы по тромбозам ЕОК.

#### СОВРЕМЕННЫЙ КОНСЕНСУС ЕОК ЭКСПЕРТОВ – ПУТЬ К БАЛАНСУ

Рабочая группа по тромбозам ЕОК считает, что наиболее целесообразно использовать индивидуальный, а не групповой подход при принятии решения о назначении АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий [9]. Несмотря на то, что у пациентов без ССЗ сердечно-сосудистые риски несоизмеримо ниже, тем не менее необходимо выделять из общей массы тех больных, у которых применение АСК позволит предотвратить 1-й инфаркт или 1-й инсульт. Это можно назвать стратегией персонализированной медицины. АСК уже и раньше предлагали рассматривать как гендерный препарат: предотвращение 1-го инфаркта у мужчин и его неэффективность для этой цели у женщин, предотвращение 1-го инсульта у женщин и неэффективность – у мужчин. Однако дальше ряда публикаций дело не пошло.

Предложенный экспертами пошаговый подход к опре-

делению целесообразности назначения АСК может вполне успешно быть использован и в российской практике, особенно в ходе программы диспансеризации населения, направленной как раз на активное выявление лиц с факторами риска для проведения своевременных немедикаментозных и медикаментозных мероприятий (см. рисунок).

#### ФОРМЫ АСК: ЕСТЬ ЛИ КЛЮЧ К БЕЗОПАСНОСТИ

В последнее время большое внимание уделяется не только целесообразности применения АСК, но и его различным формам, которые, будучи практически сопоставимыми по эффективности, различаются по безопасности. В той же самой «промежуточной» группе риска (10–20%) при первичной профилактике, назначая АСК, любой врач постарается выбрать наиболее безопасную форму: баланс между пользой и риском и так слишком хрупок. В этом вопросе большинство исследований показывают преимущество так называемой буферной формы АСК, т.е. содержащей антацидов (например, гидроксид магния).

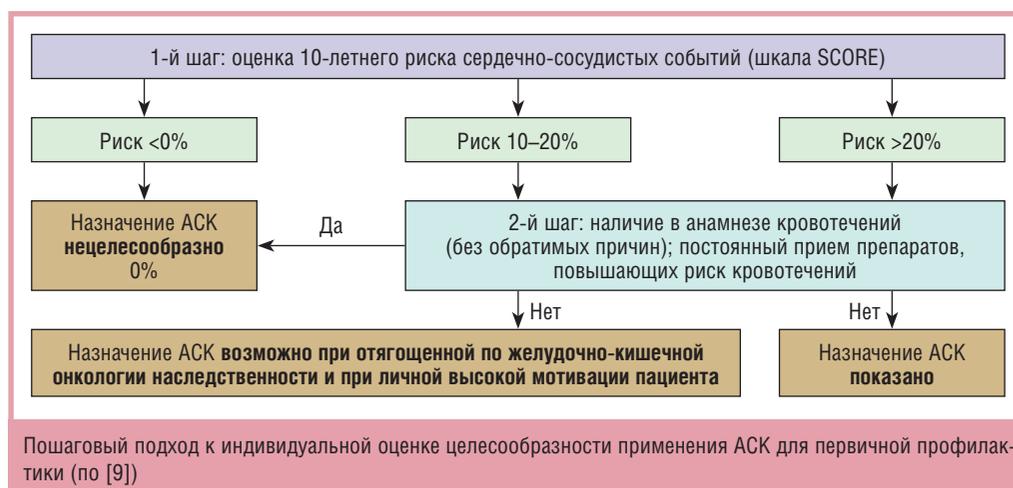
В ретроспективном исследовании Y. Hirata и соавт. [10] анализировались данные, полученные при наблюдении в течение 3–8 лет 1402 пациентов, получавших низкие дозы АСК и без терапии антиагрегантами. В группе АСК достоверно чаще, чем в контрольной, выявлялись кровотечения и латентное падение уровня гемоглобина, но среди пациентов, получавших АСК с антацидом, по сравнению с больными, принимавшими кишечнорастворимые формы АСК, отмечена тенденция ( $p=0,06$ ) к меньшей частоте снижения показателей красной крови.

В недавно опубликованном исследовании M. Takada и соавт. [11] изучалась огромная база данных (2005–2011) по рецептурному назначению различных форм АСК и сопутствующих препаратов (преимущественно ингибиторов протонной помпы и ингибиторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов), а также проводился анализ медицинских карт с целью обнаружения появляющихся в них гастроэнтерологических диагнозов на фоне длительного приема АСК. Полученные

#### Достоверное влияние АСК на число крупных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Число событий, n		Снижение относительного риска*
	группа АСК	группа плацебо	
Все обследованные	315	368	$\frac{15}{0,85 (0,73-0,99)}$
В том числе:			
с высоким и очень высоким риском	201	252	$\frac{22}{0,78 (0,65-0,94)}$
с умеренным риском	114	113	Нд
САД, мм рт. ст.:			
$\geq 180$	92	120	Нд
160–179	170	190	Нд
$< 160$	53	58	Нд
ДАД, мм рт. ст.:			
$\geq 107$	91	124	$\frac{29}{0,71 (0,54-0,93)}$
104–106	103	109	Нд
$< 104$	121	135	Нд
Уровень креатинина $> 1,3$ мг/дл	38	69	$\frac{45}{0,55 (0,37-0,81)}$

**Примечание.** \* В числителе – %, в знаменателе – средний показатель и пределы колебаний (в скобках); САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; Нд – различия между группами недостоверны.



результаты показали, что применение кишечнорастворимых форм АСК приводило к достоверному возрастанию риска появления диагноза «язвенная болезнь» через полгода терапии в 1,58 раза и через 1 год — в 1,39 раза, диагноза «гастрит» или «дуоденит» — в 1,3 раза. В 14 раз возрастал риск возникновения мелены через полгода терапии, через 1 год он повышался уже 20-кратно. Терапия буферной формой АСК (АСК в сочетании с антацидом) сопровождалась снижением риска появления диагноза «язвенная болезнь» в 1,96 раза через полгода и в 1,79 раза — через 1 год. Случаев мелены при подобной терапии не зафиксировано, а общее число желудочно-кишечных кровотечений при использовании обеих форм АСК было сопоставимым.

Таким образом, с позиции профилактики потенциально-го гастротоксического действия АСК, необходимого довольно значительному числу пациентов, особенно в «уязвимых» группах больных, лекарственная форма АСК с антацидом в 1 таблетке может считаться препаратом выбора.

## Литература

1. Perk J., DeBacker G., Gohlke H. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constitutive by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* – 2012; 33: 1635–701.
2. Tanguay J., Bell A., Ackman M., et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the use of antiplatelet therapy // *Can. J. Cardiol.* – 2013; 29 (11): 1334–45.

3. Vandvik P., Lincoff A., Gore J. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* – 2012; 141: 637–88.

4. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011; 10 (6, прил. 2).

5. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet.* – 1998; 351: 1755–62.

6. Zanchetti A., Hansson L., Dahlöf B. et al. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk // *J. Hypertens.* – 2002; 20: 2301–7.

7. Bulugahapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J. et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis // *Diabet. Med.* – 2009; 26: 142–8.

8. Pignone M., Alberts M., Colwell J. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation // *Circulation.* – 2010; 121: 2694–701.

9. Halvorsen S., Andreotti F., Ten Berg J. et al. Aspirin Therapy in Primary Cardiovascular Disease Prevention: A Position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014; 64: 319–27.

10. Hirata Y., Kataoka H., Shimura T. et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin // *Scand. J. Gastroent.* – 2011; 46: 803–9.

11. Takada M., Fujimoto M., Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin // *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* – 2014; 52 (3): 181–91.

## ESTIMATION OF THE BENEFIT OF ACETYSALICYLIC ACID IN THE PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

*D. Napalkov, MD*

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*The paper gives an update on the use of different acetylsalicylic acid formulations (enteric-coated aspirin and buffered aspirin with antacid) for the primary prevention of cardiovascular diseases and on the estimation of the benefit of proposed therapy.*

**Key words:** acetylsalicylic acid, cardiovascular mortality, primary prevention, risk assessment, safety, antacids.