

КУШНІР С.М.

ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Резюме. Метою цієї статті, яка є оглядом літератури, було детальне ознайомлення лікарів із сучасним значенням ацетилсаліцилової кислоти для профілактики серцево-судинних захворювань. Велика кількість проведених досліджень останнім часом довела і підтвердила, що ацетилсаліцилова кислота залишається найпотужнішим профілактичним препаратом як первинної, так і вторинної профілактики у хворих із серцево-судинними захворюваннями та не призводить до шлунково-кишкових кровотеч при застосуванні малих доз та відсутності ряду протипоказань.

Ключові слова: ацетилсаліцилова кислота, серцево-судинні захворювання, первинна і вторинна профілактика, резистентність до ацетилсаліцилової кислоти.

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найчастішою причиною смерті як чоловіків, так і жінок у Європі. Вони обумовлюють майже 50 % смертності в Європі, що становить 4,35 млн смертей щорічно у 53 країнах — членах ВООЗ Європейського регіону і понад 1,9 млн смертей щорічно у Європейському Союзі.

В Україні ССЗ є причиною 2 із 3 смертей. Основним захворюванням серця та судин, яке визначає цю статистику, є атеросклероз і його ускладнення — основна причина непрацездатності і погіршення якості життя.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) на сьогодні є найбільш доступним і дуже поширеним антитромботичним препаратом, що використовується з метою як вторинної, так і первинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Науковою концепцією запобігання ССЗ, пов'язаним з атеросклерозом, стала концепція факторів ризику. Вона була сформульована в 1960-ті роки. У відомому дослідженні MRFIT (обстежено понад 350 тис. чоловік) було показано, що за відсутності таких чинників, як куріння, гіпертензія, гіперліпідемія, ризик смерті низький, а при додаванні кожного з них, а особливо комбінації — прогресивно зростає.

Рекомендації ESC 2008 р. щодо запобігання ССЗ у клінічній практиці передбачають як заходи у зміні способу життя, так і медикаментозну терапію. Незалежно від ступеня ризику початковим етапом завжди буде немедикаментозна корекція, тобто зміна способу, стилю життя. У проспективних дослідженнях показано, що комплексні заходи зі зміни способу життя сприяють зниженню ризику ССЗ до 40 %, що є порівнянним з ефективністю медикаментозної корекції.

За наявності маркерів ССЗ більшості пацієнтів рекомендуються статини, а також АСК. Серед антиагрегантів широке застосування знайшли два препарати: АСК і клопидогрель. У рекомендаціях міжнародних і європейських товариств кардіологів низькі дози аспірину визначаються як основа профілактики серцево-судинних ускладнень.

Припущення, що регулярний прийом АСК може знизити ризик розвитку ІМ і смерті від коронарних причин, з'явилися ще в 1970-х роках. Докладніші дані із застосування аспірину для первинної профілактики ССЗ отримані після закінчення 5 великих контрольованих досліджень: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) і Primary Prevention Project (PPP).

Метою написання цієї статті стало детальне ознайомлення лікарів із сучасним значенням АСК для профілактики ССЗ.

Історичні дані

Слово «саліцилова» бере свій початок від латинської назви білої верби — *Salix alba*. У листі та корі цього дерева містяться алкалоїди, здатні знижувати жар і зменшувати біль. Відомості про їх використання з'явилися близько 2500–3500 років тому, у Древньому Єгипті і Римі. На папірусах від II століття до н.е., що були знайдені німецьким єгиптологом Георгом Еберсом серед інших 877 медичних рецептів, були занотовані рекомендації з використання листя мирта (також містить саліцилову кислоту) при ревматичних болях і радикуліті.

Близько тисячі років потому батько медицини Гіпократ у своїх повчаннях рекомендував використовуву-

вати вербову кору у вигляді відвару при лихоманці і родових муках. У середині XVIII ст. преподобний Едмунд Стоун, сільський вікарій з Оксфордширу, представив президентові Лондонського лікарського товариства звіт про зцілення лихоманки вербовою корою. Часто для знеболення відвар кори верби застосовували у поєднанні з настойкою маку. У такому вигляді його використовували аж до середини XIX ст., коли розвиток хімії дозволив почати серйозні дослідження складу лікарських засобів із рослинної сировини. У кінці XVIII століття європейські лікарі почали використовувати вербову кору для боротьби з різними лихоманками. А у 1828 році професор фармакології Мюнхенського університету Іоганн Бюхнер екстрагував із неї гіркі на смак жовті кристали і назвав їх саліцином. У 1829 році французький хімік Анрі Леруа вдосконалив бюхнерівський метод отримання саліцину. Дев'ятьма роками пізніше італієць Рафаель Пірія, працюючи в Парижі, перетворив саліцин на саліцилову кислоту.

Щодо походження назви «аспірин», під якою цей препарат став усесвітньо відомим, то його було створено в лабораторіях німецької компанії Bayer, що раніше виробляла лише анілінові барвники. Фірму заснували в 1863 році комерсант Фрідріх Байер і власник невеликої фарбувальні Іоганн Вєскотт. Фірма прийняла на роботу 26-річного хіміка Фелікса Хоффмана, який протягом перших двох років роботи у Байера взагалі не торкався саліцилатів. До цих досліджень він узявся пізніше за розпорядженням свого безпосереднього начальника Ейхенгрюна. Той вирішив перевірити лікувальний потенціал ацетилсаліцилової кислоти і доручив Хоффману провести її синтез.

10 серпня 1897 року Хоффман записав у лабораторному журналі, що тривале нагрівання суміші з двох частин саліцилової кислоти і трьох частин оцтового ангідриду дає можливість отримати дуже чисту АСК. Коли Хоффман виготовив достатньо велику кількість цієї речовини, її передали у фармакологічний відділ, але Генріх Дрезер рішуче відмовився проводити випробування на тваринах. У ті часи деякі лікарі помилково вважали, що саліцилати погано впливають на серцевий м'яз, і Дрезер побоювався, що новий препарат виявиться швидше шкідливим, ніж корисним. Тому Ейхенгрюн спершу випробував хоффманівський продукт на самому собі. Не відчувши ані найменших проблем у роботі серця, він відправив зразки берлінському агентові «Байера» Феліксу Голдману, який мав великі зв'язки в медичному світі. Голдман переконав декількох знайомих лікарів у приватному порядку випробувати АСК на пацієнтах і незабаром отримав від них захоплені відгуки. Столичні медики одностайно заявили, що нові ліки утамовують біль набагато краще за саліцилову кислоту і не викликають жодних ускладнень. Дрезер поставився до цієї інформації скептично,

проте новини з Берліна так вразили Дуйсберга, що він розпорядився почати серію повномасштабних випробувань препарату. Декілька місяців потому він був запущений у виробництво. Цілком природно, що знадобилася торгова назва. Після довгих суперечок за основу вирішили взяти латинське найменування рослини, з якої Карл Ловіг вперше виділив саліцилову кислоту, — *Spiraea ulmaria*. До чотирьох букв «spir» приставили «а», щоб підкреслити особливу роль реакції ацетилювання, а справа — для благозвучності і відповідно до традиції, що склалася, — «in». Вийшло просте у вимові слово Aspirin, що легко запам'ятовується. Літом 1899 року декілька сотень лікарів і аптекарів як у Німеччині, так і в інших країнах отримали перші зразки нових ліків, а незабаром аспірин почав свій переможний хід по всьому світі. У подальші три роки медичні журнали опублікували понад сто п'ятдесят хвалебних відгуків про АСК — воістину небувалий успіх. Аптеки відпускали АСК лише по рецептах, але в 1915 році вона з'явилася й у вільному продажі.

Звичайно, «Байер» негайно зробив спробу запатентувати свій виріб. Проте німецьке законодавство забезпечувало захист лише оригінальних технологічних процесів, але не нових продуктів, і тому в Німеччині фірма патенту не отримала. Те ж саме трапилося й у Великобританії. Американський суд, навпаки, виніс ухвалу на користь «Байера» і надав йому монопольне право на виробництво АСК у США аж до 27 лютого 1917 року. Спочатку був відомий лише жарознижувачий ефект АСК, пізніше з'ясувалися також її безпечні і протизапальні властивості. У перші роки АСК продавалася як порошок, а з 1904 року — у формі пігулок.

У 1948 році Крейвен переконав сотні своїх пацієнтів і знайомих щодня приймати по парі пігулок АСК. У 1956 році він опублікував статтю, у якій стверджував, що за ці вісім років в жодного учасника експерименту не було ні інсультів, ні інфарктів міокарда. Світила медицини повністю проігнорували цю роботу, визнавши автора вискочкою і дилетантом. До того ж роком пізніше Крейвен раптово помер від інфаркту, що жодним чином не збільшило ступінь довіри до його висновків.

Ситуація змінилася лише в сімдесяті роки. На той час біохіміки з'ясували, що АСК дійсно розріджує кров, так що здогадка доктора Крейвена повністю підтвердилася. До кінця 80-х клінічні експерименти довели: щоденне вживання АСК як мінімум удвічі знижує вірогідність виникнення серцево-судинних розладів.

Саме завдяки ацетилсаліцилової кислоті професорові Дж. Вейну, який працював у королівському коледжі хірургів у Лондоні, вдалося розібратися в різноманітні простагландинів і ролі ізоферментів ЦОГ (ЦОГ-1, ЦОГ-2) в підтримці клітинного гомеостазу і фармакодинаміці не тільки препарату АСК, але й інших нестероїдних

протизапальних препаратів. Дж. Вейн виявив, що ацетилсаліцилова кислота інгібує (уповільнює) утворення простагландинів і тромбоксану А₂. Серед них є й ті, що викликають больові відчуття, і ті, що збільшують інтенсивність згортання крові. А оскільки АСК перешкоджає утворенню молекул простагландинів, вона оберігає організм і від болю, і від запалення, і від тромбозу судин. Стало очевидним, що тривалий прийом цього лікарського засобу в невисоких дозах може також використовуватися для зниження ризику тромбозу коронарних і мозкових артерій (тобто для профілактики інфаркту й інсульту). 23 червня 1971 р. Джон Вейн, професор фармакології, публікує свої дослідження про механізм дії ацетилсаліцилової кислоти «Інгібування синтезу простагландинів як механізм дії аспіринподібних ліків». У 1982 році робота Вейна була відзначена Нобелівською премією з фізіології і медицини.

АСК та гостра серцево-судинна патологія

Терапія при гострому коронарному синдромі. Опубліковані дані багаточисельних досліджень підтверджують використання аспірину в лікуванні гострого коронарного синдрому (ГКС), зокрема інфаркту міокарда (ІМ) із зубцем Q і без зубця Q, а також нестабільної стенокардії [12–14]. Найбільш переконливі докази сприятливого впливу АСК на перебіг і результат гострого ІМ були отримані в одному з великих міжнародних досліджень ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival, 1988 р.) за участі 17 187 хворих. Згідно з рекомендаціями American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) пацієнти з ГКС якомога раніше починають приймати АСК у дозі 162–325 мг з постійною підтримуючою дозою 75–162 мг щодня [15, 16]. У дослідженні International Study of Infarct Survival (ISIS-2), використання АСК (162 мг розжувати — для досягнення швидкого терапевтичного рівня в крові) було пов'язане зі зменшенням серцево-судинної смертності на 23 % у пацієнтів з ІМ і зниженням смертності від повторного нефатального ІМ або інсульту як у жінок, так і у чоловіків (близько 50 %) [12]. У пацієнтів із нестабільною стенокардією і нефатальним ІМ без зубця Q призначення АСК зменшувало ризик фатального чи нефатального ІМ на 50–70 % у період гострої фази та на 50–60 % у період від 3 місяців до 3 років [13, 14].

При проведенні ангіопластики і стентування коронарних судин використання АСК призводить до значного зменшення рестенозів [18]. Найбільші задовільні результати при використанні АСК спостерігалися при проведенні коронарної ангіопластики. За даними метааналізу (Antithrombotic Trialists' Collaboration), призначення АСК хворим після коронарної ангіопластики супроводжувалося зниженням ризику сер-

цево-судинних ускладнень на 53 % ($p < 0,0001$) [10]. Автори цього метааналізу окремо оцінили результати лікування хворих з облітеруючими захворюваннями периферичних судин ($n = 9214$ з 42 рандомізованих досліджень). Зниження ризику серйозних серцево-судинних ускладнень на фоні прийому АСК у них становило 23 % ($p = 0,004$).

Таким чином, АСК — ідеальний антитромботичний препарат для широкого кола пацієнтів. АСК знижує частоту ІМ і/або смерті у хворих із стабільною стенокардією, нестабільною стенокардією, ІМ із підйомом і без підйому сегмента ST, після черезшкірних втручань (ЧШВ) і аортокоронарного шунтування (АКШ), у хворих із цереброваскулярною хворобою, а також в осіб із множинними факторами ризику ССЗ.

Лікування при ішемічному інсульті. Дослідження International Stroke Trial (IST) [21] та Chinese Acute Stroke Trial (CAST) [22, 23] та в цілому аналіз даних дев'яти рандомізованих досліджень (41 399 пацієнтів), у яких антиагрегантна терапія з метою вторинної профілактики була розпочата впродовж 48 год після появи симптомів ішемічного інсульту, чітко продемонстрували ефективність і безпеку АСК у дозі 160–300 мг/добу. Застосування АСК упродовж перших двох тижнів після інсульту сприяло зниженню ризику повторного інсульту. Крім того, АСК збільшувала шанси щодо виживання пацієнтів з ішемічним інсультном, а також збереження фізичної активності цих хворих після інсульту.

Основна сприятлива дія при застосуванні АСК полягає, мабуть, у запобіганні повторним подіям. На цій підставі застосування АСК через 24–48 год після інсульту уявляється доцільним для зниження ризику смерті й інвалідності.

Ризик серйозних геморагічних ускладнень при невідкладному застосуванні АСК відносно невисокий, набагато нижчий, ніж ризик при застосуванні антикоагулянтних або тромболітичних засобів.

На підставі результатів проведених досліджень Європейська ініціатива боротьби з інсультном (EUSI) і Американська асоціація серця дали рекомендації з ведення хворих із мозковими інсультами (МІ): більшості хворим необхідно призначати АСК не пізніше ніж через 24–48 год після виникнення інсульту. АСК (100–300 мг/добу) може бути призначена в перші 48 год після ішемічного інсульту; якщо хворому планується застосування тромболітичної терапії, призначати АСК не слід до і після її проведення протягом 24 год.

АСК і вторинна профілактика

АСК після інсульту. На сьогодні АСК визнається препаратом вибору для профілактики повторних серцево-судинних, цереброваскулярних подій та у хворих із високим ризиком виникнення цих подій. Співтовариство дослідників з антитромбоцитарної терапії на

підставі метааналізу проведених численних досліджень дійшло висновку, що в пацієнтів із перенесеним мозковим інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) некардіального походження антитромбоцитарні препарати здатні зменшити ризик розвитку повторного інсульту на 11–15 %, ризик інфаркту міокарда, судинної смерті — на 15–22 %. Метааналіз декількох досліджень, що включав 51 144 пацієнти, показав зниження ризику розвитку повторного інсульту у пацієнтів із першим МІ або ТІА, які отримували АСК, на 25 %. У європейських і американських рекомендаціях із вторинної профілактики МІ АСК є препаратом першої лінії серед антитромбоцитарних препаратів.

Залишається дискусійним питання щодо дози АСК. Низькі дози АСК (50–100 мг) так само ефективні, як і високі (325 мг), але рідше призводять до шлунково-кишкових подій. Згідно з рекомендаціями Європейської ініціативи з інсульту АСК у дозі від 50 до 325 мг на добу є препаратом першого вибору для пацієнтів із перенесеним МІ або ТІА з метою запобігання повторному МІ і іншим серцево-судинним подіям. Тобто АСК використовують для вторинної профілактики серцево-судинних та цереброваскулярних подій разом із модифікацією стилю життя.

Ефективність антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики інсульту підтверджена численними дослідженнями, результати яких регулярно узагальнювалися Antithrombotic Trialists Collaboration за допомогою метааналізу. Останній метааналіз датований 2002 роком [1]. Він об'єднав дані 287 досліджень, у які в цілому було включено 212 000 пацієнтів. Показано, що антитромбоцитарна терапія зменшувала ризик серйозних судинних подій приблизно на чверть: нефатального ІМ — на третину; нефатального інсульту — на чверть; судинної смерті — на одну шосту. Редукція ризику варіювала в різних групах ризику (гострий ІМ, анамнестичний ІМ, анамнестичний інсульт або ТІА, атеросклероз периферичних артерій). Так, при лікуванні протягом 2 років 1000 пацієнтів з інсультом або ТІА в анамнезі було уникнуто 36 серйозних судинних подій. У всіх групах ризику користь перевершувала ризик тяжких екстракраніальних кровотеч. Так, тривале застосування АСК в цілому знижувало ризик серйозних судинних подій на 23 %. Не було виявлено відмінностей в ефективності при використанні різних режимів дозування АСК: високі дози — 500–1500 мг/добу; середні дози — 160–325 мг/добу; низькі дози — 75–150 мг/добу. Що стосується наднизьких доз (< 75 мг/добу), то отримані лише попередні дані про їх однакову ефективність із вищими дозами АСК. Також було показано, що високі дози АСК (500–1500 мг/добу) мали більшу гастротоксичність [1]. Згідно з даними метааналізу, що об'єднав дані 11 плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, використання АСК у більше ніж

10 000 пацієнтів з анамнестичним інсультом або ТІА, зниження ризику серйозних судинних подій становило 13 % [2]. Для зниження вираженості побічних реакцій у даний час використовуються низькі дози АСК, а також спеціальні кишковорозчинні оболонки.

АСК після коронарних подій. При ГКС із підозрою на розвиток ІМ слід негайно призначити 160–325 мг АСК. У дослідженні ISIS-2 призначення АСК при ІМ у дозі 160 мг/добу сприяло зниженню смертності на 23 %, а сумісне застосування його в разі потреби зі стрептокіназою супроводжувалося зниженням смертності на 42 %. Розжована АСК абсорбується краще. Позитивний ефект від терапії АСК для запобігання серцево-судинним подіям у хворих із ГКС продемонстрований у декількох дослідженнях [13, 14, 25, 26]. Попередній метааналіз Antithrombotic Trialists Collaboration, що включав 18 788 хворих, в анамнезі яких був ІМ, показав, що терапія АСК скорочує відносний ризик нефатального ІМ на 28 % ($P < 0,0001$), судинної смерті на 15 % ($P < 0,0006$) та загальної смерті на 11 % ($P = 0,02$). Тому прийом АСК у дозі 80–325 мг/добу зменшує ризик виникнення серцево-судинних подій.

За рекомендаціями АСС/АНА 2004–2007 років для лікування хворих із нестабільною стенокардією без підйому сегмента ST та з підйомом сегмента ST терапію АСК у дозі 162 мг/добу слід починати при перших клінічних проявах, надалі продовжити в дозі 75–325 мг/добу постійно [15]. Довгострокове лікування стабільної стенокардії за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів обґрунтоване положеннями доказової медицини. До категорії рекомендацій класу I зараховують рекомендації, які мають докази та/або єдину думку експертів, що даний метод діагностики або вид лікування є доцільним, корисним та ефективним. Згідно з рекомендаціями класу I, АСК показана усім пацієнтам за відсутності протипоказань (активні шлунково-кишкові кровотечі (ШКК), алергія на АСК).

Аналіз підгрупи чоловіків з хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) в американському дослідженні US Physicians' Health Study (PHS) показав, що прийом АСК зменшує відносний ризик гострого ІМ на 87 % ($P < 0,001$) [27].

У першому проспективному дослідженні за участю 2035 пацієнтів, що вивчало роль АСК у профілактиці розвитку ІМ у пацієнтів зі стабільною стенокардією (SAPAT — Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), було показано, що використання АСК в низьких дозах протягом 50 місяців знижує ризик розвитку фатальних подій (ІМ і раптової коронарної смерті) на 34 %. Спостерігалось зменшення кількості фатальних подій унаслідок судинних ускладнень, судинної смерті й інсульту на 22–32 %. Призначення низьких доз АСК (75–100 мг) показало значний результат у зниженні кількості випадків першого ІМ у хворих зі стабільною стенокардією.

АСК після реваскуляризації. АСК широко використовується в лікуванні хворих, яким було проведено аортокоронарне шунтування, ангіопластика і стентування коронарних судин, як вторинна профілактика. Ряд досліджень продемонстрували ефективність АСК в запобіганні тромбозу, загальної смерті [34–37]. При стабільному стані хворого застосування АСК слід припинити за 7–10 днів до операції АКШ. У той самий час показана доцільність раннього (через 24–48 год після операції) відновлення прийому АСК в дозах 100–325 мг/добу. Препарат при призначенні в ранньому періоді після АКШ знижує частоту тромбозу шунтів у середньому на 50 %.

К. Okrainec і співавт. (2005 р.) проаналізували дані рандомізованих контрольованих досліджень із медикаментозної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) після АКШ. У кожне дослідження (для пошуку використана база даних MEDLINE з 1966 по 2004 р.) включили понад 100 хворих, при цьому тривалість медикаментозного лікування перевищувала 12 міс. Авторами знайдено 8 рандомізованих досліджень, проведених у понад 2500 хворих, у яких після АКШ застосовувалася АСК в дозах від 325 до 1200 мг/добу. У деяких АСК призначалася в комбінації з варфарином або дипіридамолом. Було показано, що призначення АСК (з 1-го дня після АКШ) і постійний її прийом надалі протягом 12 міс. істотно знижують частоту оклюзій коронарних шунтів. Для вторинної профілактики ІХС препарат після АКШ призначається в малих дозах (75–150 мг/добу), при підвищеному ризику тромбозу його доза збільшується до 325 мг/добу [5].

D. Mangano і співавт. (2002 р.) при вивченні смертності після АКШ у групі з 3000 пацієнтів показали, що раннє застосування АСК (у перші 48 год після АКШ) у дозах від 80 до 650 мг було безпечним і асоціювалося зі зниженням ризику смерті й ішемічних ускладнень, включаючи серце, мозок, нирки і шлунково-кишковий тракт [6].

АСК продовжує відігравати важливу роль у зниженні ішемічних ускладнень, пов'язаних із проведенням черезшкірних втручань. У цих випадках препарат пригнічує активацію тромбоцитів, пов'язану з пошкодженням ендотелію після інтракоронарних втручань, і таким чином перешкоджає розвитку раннього тромбозу стента або рестенозу коронарних артерій. У пацієнтів, які не приймали АСК постійно до ЧШВ, рекомендується за 2–3 год до втручання прийом 500 мг препарату. У контрольованому дослідженні M-Heart II (1995 р.) застосування АСК сприяло вираженому поліпшенню клінічного прогнозу і зниженню частоти рестенозу після ЧШВ порівняно з прийомом плацебо (на 30 проти 41 %). Частота ІМ через 6 місяців прийому становила 5,7 % у групі плацебо і знизилася до 1,2 % при прийомі АСК. Згідно з американськи-

ми рекомендаціями, АСК повинна бути призначена всім пацієнтам і після коронарного стентування в дозі 325 мг щоденно на термін не менше 1 місяця для стандартного непокритого металевий стента; на 3 міс. — для стента з антипроліферативним покриттям; на 6 міс. — для стента, що виділяє паклітаксел. Після цього терміну щодня і постійно пацієнти повинні приймати АСК у дозі 75–162 мг (за відсутності протипоказань).

Отже, як зазначено вище, у даний час домінує точка зору, згідно з якою препарат показаний усім пацієнтам з ІХС. На сьогодні АСК залишається найдоступнішим і широко використовуваним антитромбоцитарним препаратом, рекомендованим для вторинної профілактики серцево-судинних подій. Ефективність АСК доведена численними великими контрольованими дослідженнями. Призначення антитромбоцитарної терапії після коронарних втручань є обов'язковим. Більшість хворих, які піддалися коронарному шунтуванню, належать до категорії високого ризику, а призначення АСК дозволяє знизити у них частоту тромбозу шунтів. Припинення прийому або відміна АСК, а також недостатня прихильність до лікування спричиняють несприятливий вплив на прогноз хворих із помірним і високим ризиком ускладнень ІХС, зокрема і після ЧШВ.

Терапія при хворобі Кавасакі. Хвороба Кавасакі — це генералізований васкуліт невідомої етіології, що також називають синдромом мукокутанного лімфовузла, або вузликівим періартеріїтом дитячого віку. За оцінками, поширеність захворювання в США становить 10 на 100 000 дітей молодше 5 років (неазіати) і 44 дитини на 100 000 (азіати). Смертність становить близько 1 %. Без лікування аневризми коронарних артерій розвиваються у 25 % дітей. При лікуванні гамма-глобуліном частота розвитку аневризми коронарних артерій знижується до 5–10 %. Традиційно в лікуванні хвороби Кавасакі застосовується АСК. Проте, за даними деяких досліджень, АСК у високих і середніх дозах (до 100 мг/кг/добу у 2–4 прийоми на період лихоманки, після зниження температури — 3–5 мг/кг/добу протягом 3 місяців) навіть при ранньому початку терапії не збільшувала ефективність внутрішньовенного гамма-глобуліну, тобто не впливала на тривалість лихоманки і частоту розвитку аневризми коронарних артерій. Тому доцільність призначення саліцилатів при хворобі Кавасакі залишається спірною. За результатами угоди Seventh American College of Chest Physicians (ACCP) Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, максимальні дози АСК (80–100 мг/кг/добу) рекомендовані для лікування гострої фази хвороби та низькі дози (3–5 мг/кг/добу) протягом 7 тижнів та більше — як антиагрегантна терапія для запобігання розвитку аневризми артерій. У дітей з аневризмою судин показана довгострокова антикоагулянтна терапія варфарином та АСК [20].

АСК при фібриляції передсердь (ФП). Фібриляція передсердь є основною причиною виникнення емболічних ускладнень, передусім інсульту, на частку якого припадає близько 50 % випадків. Ризик розвитку ішемічного інсульту у хворих із ФП збільшується з віком, а також за наявності супутніх серцево-судинних захворювань. Непрямі антикоагулянти є безумовними препаратами вибору при ФП, але внаслідок труднощів із використанням варфарину, а саме з вимогами частого контролю міжнародного нормалізованого індексу (INR) і підвищеним геморагічним ризиком, АСК стала не менш затребуваною у хворих із ФП. За даними п'яти рандомізованих досліджень, зниження ризику розвитку судинних подій на фоні терапії АСК становило 24 %. Була відмічена велика ефективність АСК при первинній профілактиці інсульту у хворих із ФП, ніж при вторинній. У даний час АСК рекомендований для первинної профілактики інсульту хворим з ФП молодше 65 років, за відсутності серцево-судинних захворювань. Також призначення АСК можливе пацієнтам із середнім ризиком розвитку інсульту (2–5 % на рік), якщо відзначається не більше одного з наступних факторів: вік 65–75 років, цукровий діабет, ІХС, тиреотоксикоз. За наявності більше ніж одного з вищеперелічених факторів, а також дисфункції лівого шлуночка, артеріальної гіпертензії (АГ), інсульту або емболії в анамнезі, мітрального пороку серця або віку 75 років і старше показано призначення непрямих антикоагулянтів. Доза АСК, що рекомендується, у хворих із ФП становить 325 мг/добу.

АСК у хворих із цукровим діабетом. Цукровий діабет — найбільша медико-соціальна проблема сучасного суспільства. Це дуже поширене захворювання, що характеризується високою частотою мікро- і макро-судинних ускладнень. Ризик несприятливих результатів серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті дуже великий. У хворих на цукровий діабет часто виникають порушення згортання крові, що призводять до артеріального тромбозу, крім того, підвищуються рівні фібриногену, інгібітору плазміногену, спостерігаються різні тромбоцитарні порушення. У зв'язку з цим стає очевидною необхідність проведення медикаментозної профілактики даних порушень. Результати клінічних досліджень свідчать про те, що АСК є ефективним засобом як вторинної, так і первинної профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет. Наприклад, за даними метааналізу 145 проспективних контрольованих досліджень, застосування АСК у хворих із серцево-судинними захворюваннями знижує ризик судинних подій приблизно на 25 %. Сприятливий ефект АСК порівнянний у хворих, які страждали і не страждали від діабету. Схожі результати були отримані в дослідженні ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy

Study) у хворих на діабет 1-го і 2-го типів, у 48 з яких були серцево-судинні захворювання в анамнезі. На тлі терапії АСК відносний ризик ІМ протягом 5 років знизився на 28 %. Ефективність АСК у первинній профілактиці вивчалася в плацебо-контрольованому дослідженні (US Physicians' Health Study). При аналізі результатів лікування в групі хворих на діабет виявлено зниження ризику ІМ. Все вищевикладене свідчить на користь обов'язкового проведення як первинної, так і вторинної аспіринопрофілактики у хворих із цукровим діабетом. Американська діабетична асоціація розробила спеціальні рекомендації із застосування АСК при цукровому діабеті. АСК в дозі 81–325 мг/добу запропоновано призначати всім чоловікам і жінкам, які страждають від цукрового діабету, за наявності клінічних ознак макроангіопатії.

АСК і первинна профілактика серцево-судинних захворювань

Практика первинної профілактики серцево-судинних захворювань за останні 30 років дозволила знизити смертність від коронарних причин на 25 %. АСК — єдиний з антитромботичних препаратів, який у даний час використовується для первинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Припущення, що регулярний прийом АСК може зменшити ризик розвитку нефатального ІМ і смерті від коронарних причин, з'явилися ще в 70-х рр. Було проведено два великих проспективних дослідження, під час яких АСК призначалася жінкам-медсестрам (Women's Health Study, WHS, 2005) [11] без попереднього коронарного анамнезу і пацієнтам із підозрою на наявність ІХС. Перше дослідження, що продовжувалося протягом шести років, проводилося у 87 678 жінок віком від 34 до 65 років, які регулярно приймали від однієї до шести пігулок АСК на тиждень. Так, низькі дози АСК достовірно знижували ризик первинного ішемічного інсульту на 24 %, ТІА — на 22 %, нефатального ІМ — на 19 %, при цьому не підвищуючи ризик геморагічного інсульту. Літній вік є найважливішим чинником ризику ССЗ у жінок. Тому цікаво відзначити, що позитивний вплив АСК не був вираженим у жінок молодше 50 років — співвідношення кількості судинних подій серед тих, хто отримував і не отримував АСК, становило 22 і 23 на 100 тис. У той же час у більш старших вікових групах ефективність АСК була істотно вища. Серед жінок віком від 50 до 54 років частота судинних подій у тих, хто приймав, і тих, хто не приймав АСК, становила 62 і 121 на 100 тис., а в групі від 55 років і вище — 112 і 165 на 100 тис. відповідно. У жінок віком понад 65 років спостерігалось зниження ризику першого серцево-судинного ускладнення на 26 %, перших ІМ і МІ відповідно на 34 і 30 %. В іншому відкритому дослідженні серед осіб, у яких діагноз ІХС не був

підтверджений, призначення АСК дозволило знизити ризик смерті в групі від 60 років і вище (5 і 8 % у тих, хто отримував і не отримував АСК відповідно).

До теперішнього часу відомі дані п'яти крупних контрольованих досліджень, під час яких вивчалось застосування АСК з метою первинної профілактики. Це американське й англійське дослідження лікарів, Thrombosis Prevention Trial (ТРТ), Hypertension Optimal Treatment Study (НОТ), Primary Prevention Project (PPP). Об'єднаний аналіз результатів американського й англійського досліджень лікарів виявив достовірне зниження ризику розвитку нефатального ІМ на 32 %, а всіх судинних подій на 13 %. Не було відмічено значущого впливу АСК на загальну і серцево-судинну смертність, проте спостерігалася тенденція до збільшення частоти нефатального інсульту. Доза АСК в даних дослідженнях складала 325 мг через день і 500 мг/добу відповідно. В американському дослідженні призначення АСК дозволило уникнути розвитку 4,4 ІМ на 1000 пацієнтів на рік у старшій віковій групі, яка отримували лікування цим препаратом, тоді як у цілому це зниження становило 1,9 на 1000 на рік. Ефект АСК також був вищий в осіб із цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, у тих, хто палить і веде малорухливий спосіб життя.

У дослідженнях ТРТ і НОТ АСК призначалася у значно менших дозах — 75 мг/добу. У ТРТ включалися особи з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, які отримували монотерапію варфарином або АСК, комбінацію варфарину з АСК і плацебо. Число фатальних і нефатальних випадків коронарної смерті на терапії варфарином і АСК знизилася приблизно однаково — на 20 %, при цьому дія варфарину в основному була пов'язана зі зменшенням частоти фатальних випадків ІХС (39 %), а АСК — нефатальних (32 %). Ефект АСК був значно вищий в осіб із початковим систолічним АТ ≤ 130 мм рт.ст. (зниження ризику на 45 %) і практично не відмічався при АТ ≥ 145 мм рт.ст. (–6 %).

Дослідження НОТ було присвячене вивченню ефективності та безпеки застосування АСК у хворих з артеріальною гіпертензією в умовах підібраної антигіпертензивної терапії. Призначення АСК зменшувало ризик розвитку нефатального ІМ на 36 %, а загальне число серцево-судинних ускладнень (нефатальний ІМ, інсульт, серцево-судинна смерть) — на 15 %. Найнижча частота серцево-судинних подій відмічалася при досягненні середнього діастолічного артеріального тиску (ДАТ) — 82,6 мм рт.ст. і мінімальний ризик серцево-судинної смертності при рівні ДАТ 86,5 мм рт.ст. Подальше зниження ДАТ також було безпечним. У хворих із цукровим діабетом частота серцево-судинних подій на терапії АСК знизилася на 51 % при досягненні ДАТ 80 мм рт.ст. Як і в ТРТ, у дослідженні НОТ не було

відмічено зниження загального числа інсультів на терапії АСК.

Деяко відрізняються результати опублікованого в 2001 р. дослідження PPP, під час якого АСК призначалася в дозі 100 мг/добу пацієнтам із наявністю одного та більше факторів ризику серцево-судинних захворювань. Ризик розвитку ІМ і інсульту знизився приблизно однаково — на 31 і 33 %. Відмічалось достовірне зменшення серцево-судинної смертності на 44 %, а всіх серцево-судинних подій (серцево-судинна смерть, нефатальні ІМ і інсульти, ТІА, стабільна стенокардія, периферичний атеросклероз) — на 23 %.

У 2002 р. були опубліковані результати метааналізу п'яти контрольованих досліджень із первинної профілактики серцево-судинних подій, у який було включено понад 60 тис. пацієнтів. Показано, що призначення АСК достовірно знижує ризик розвитку першого ІМ на 32 %, а загальне число судинних подій — на 15 %. Не було виявлено статистично значущого впливу АСК на загальну смертність і загальне число інсультів, проте їх кількість була незначною в кожному з об'єднаних у метааналіз досліджень. Частота геморагічних інсультів і шлунково-кишкових кровотеч у пацієнтів, які отримували АСК, була вища. Результати метааналізу досліджень, присвячених первинній профілактиці, дозволили встановити, що призначення АСК дає можливість уникнути від 6 до 20 ІМ у 1000 пацієнтів із 5% ризиком розвитку судинних подій протягом п'яти років, але в той же час може викликати від 0 до 2 геморагічних інсультів і від 2 до 4 шлунково-кишкових кровотеч.

На підставі наявних даних прийом АСК із метою первинної профілактики серцево-судинних подій рекомендований пацієнтам із ризиком розвитку ІМ і ішемічного інсульту, які перевищують небезпеку можливих ускладнень (кровотечі, геморагічний інсульт, шлунково-кишкові розлади). До цієї групи зараховують чоловіків і жінок старше 50 років з наявністю принаймні одного з факторів ризику ІХС (гіперхолестеринемія, цукровий діабет, куріння, артеріальна гіпертензія). Ефективною для первинної профілактики вважається доза АСК 75 мг/добу.

Негативна дія АСК

Необхідно сказати, що АСК не є ідеальним антитромбоцитарним препаратом. По-перше, він має ряд протипоказань до використання: застосування АСК небажане у хворих із підвищеною чутливістю до препарату, активною кровотечею, загостренням виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Більше того, сам препарат іноді викликає алергію, геморагічний діатез, пептичну виразку, місцеву кровотечу. Доведена можливість індукції АСК (у великих дозах) спазму коронарних артерій (так званий синдром Kounis або синдром алергічної стенокардії). В Україні

був зареєстрований 101 випадок побічних реакцій при застосуванні кардіофармацевтичних форм АСК різних виробників. Серед системних проявів і симптомів побічних реакцій відмічені алергічні реакції — 70 випадків (69,3 %), з боку шлунково-кишкового тракту — 42 (41,5 %), кровотечі — 12 (1,8 %), гематологічні ускладнення — 1 випадок (1,4 %), з боку ЦНС — 1 (0,9 %). Серйозні очікувані побічні реакції становили 41,5 %.

АСК у високих дозах має протизапальну дію внаслідок інгібування циклооксигенази 2, проте дія препарату щодо ЦОГ-1 перевищує аналогічний ефект щодо ЦОГ-2 у 170 разів. Виникнення шлунково-кишкових кровотеч при прийомі АСК пов'язане з інгібуванням ЦОГ-залежної цитопротекції внаслідок зниження синтезу ПГЕ-2 слизовою оболонкою шлунка. Ризик ШКК зростає зі збільшенням дози АСК. Так, ризик кровотеч при прийомі АСК у добовій дозі 75–100 мг підвищується у 2 рази, а при використанні анальгезуючих і протизапальних доз — у 4–6 разів. Слід відмітити, що для запобігання одній летальній події при ІМ і інсульті потрібно призначити АСК 67 хворим, у той же час нефатальні ШКК виявляються тільки в 1 зі 100 пацієнтів, які приймали препарат. Отже, АСК можна вважати ефективним і відносно безпечним засобом вторинної профілактики ІМ і інсульту. Згідно з рекомендаціями Консенсусу з використання антитромбоцитарних препаратів (2004), користь терапії АСК значно перевищує ризик ШКК.

Значно знизити ризик ШКК дозволяє використання кишковорозчинних форм АСК. Незахищена АСК дуже швидко адсорбується у шлунку, і через 15–20 хвилин після прийому в плазмі крові відмічається пік концентрації. Тривале застосування незахищеної АСК обмежується кількістю шлунково-кишкових подій. Гастроінтестинальному пошкодженню сприяє прямий контакт слизової оболонки шлунка з АСК, і його вірогідність збільшується при тривалому застосуванні препарату. Кишковорозчинна форма, не всмоктуючись у шлунку, адсорбується у верхніх відділах тонкої кишки, а пікова концентрація препарату в плазмі досягається через 3–4 години. Шлункова резистентність препарату запобігає прямому контакту між активною речовиною і слизовою оболонкою шлунка і, отже, її прямому подразненню.

При порівняльному дослідженні двох форм АСК у здорових добровольців було виявлено, що прийом кишковорозчинної форми АСК в дозі 300 мг протягом 7 днів не спровокував виникнення ерозій слизової оболонки шлунка в жодному випадку, тоді як проста форма АСК в тій же дозі була причиною появи від 2 до 18 ерозій у кожного з тих, хто взяв участь у дослідженні. При переході з простої на кишковорозчинну форму АСК спостерігається зниження кількості диспептичних скарг на 60 %, кількості днів непрацездатності — на 78 %, а кількості госпіталізацій із приводу шлунково-

кишкових захворювань — на 64 %. Хоча біодоступність кишковорозчинних форм приблизно на 20 % нижча від даного показника простої АСК, але антитромбоцитарна дія така сама ефективна.

Резистентність до АСК

Приблизно у 8–40 % хворих може виникнути резистентність до препарату. Розрізняють клінічну і біохімічну резистентність. Клінічна резистентність проявляється розвитком гострих серцево-судинних катастроф на тлі прийому препарату. Згідно з результатами метааналізу 20 досліджень, у яких брали участь 2930 пацієнтів, які отримували АСК в дозі 75–325 мг/добу, резистентність до препарату асоціюється з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. У пацієнтів із резистентністю до АСК (28 %) був значно підвищений ризик смерті, ГКС і цереброваскулярних ускладнень, а вірогідність розвитку кардіоваскулярного ускладнення (ІМ) була в 4 рази вищою, ніж у чутливих пацієнтів. Серцево-судинні ускладнення виникли у 39 % пацієнтів із резистентністю порівняно з 16 % пацієнтів без неї. Біохімічна резистентність — це неспроможність АСК змінювати агрегаційну здатність тромбоцитів. Щодо зв'язку резистентності і дози АСК є різні пояснення. Існує думка, що біохімічна резистентність не коригується збільшенням дози АСК, проте найчастіше вона зустрічається при постійному прийомі препарату в добовій дозі 100 мг (30,2 %), тоді як у дозі 150 і 300 мг даний показник становить відповідно 16,7 і 0 %. Проте виникає резонне питання щодо інгібіції синтезу простагліцину і зростання ризику ШКК при підвищенні дози препарату. Механізми резистентності до АСК досі повністю не з'ясовані. Останнім часом встановлений зв'язок між поліморфізмом гена ЦОГ-1 і/або гена Пб/Ша-рецепторів тромбоцитів (алель PLA GP Ша) і резистентністю до АСК. Наявність алелі PLA2 характеризується великою спорідненістю глікопротеїнових рецепторів Пб/Ша до фібриногену, що обумовлює сильніше тромбоутворення як реакцію на пошкодження судинної стінки. Є дані про зв'язок підвищення експресії транспортної РНК тромбоцитарної ЦОГ-2 і резистентності до АСК.

На нашу думку, проблема резистентності має деякий спекулятивний характер, що, у свою чергу, дискредитує сам препарат. На жаль, у даний час не існує стандартизованої методики прогнозування ефективності АСК. Практично завжди АСК призначається без попереднього ретельного дослідження стану тромбоцитарного гемостазу. На сьогодні наші знання механізмів адгезії, активації і агрегації тромбоцитів припускають надзвичайну їх варіабельність, і якщо в одних хворих основним механізмом гіперактивності кров'яних пластинок є дисбаланс системи ТХА-2/ПГІ-2, то в інших таким превалюючим механізмом може

бути активація глікопротеїнових рецепторів Пб/Ша, підвищення чутливості до проагрегантів (арахідонової кислоти, фактора активації тромбоцитів, адреналіну тощо) або зниження — до антиагрегантів (простацкліну та оксиду азоту), наявність у циркуляції великих тромбоцитів, переважання серотонінового механізму активації і т.д. Якщо визначення концентрації в крові метаболітів ТХА-2 і ППГ-2 в масовому порядку у кардіоваскулярних хворих унаслідок громіздкості методики визначення та її дорожнечі неможливе, то застосування простого методу індикації агрегаційної здатності тромбоцитів для вирішення питань тактики антитромбоцитарної терапії цілком реально і необхідно.

Існує також маса клінічних ситуацій, коли АСК буде не такою ефективною. Так, антитромбоцитарний ефект АСК при ІМ залежить від концентрації креатинфосфокінази в крові: при значному підвищенні рівня ферменту доза АСК 100 мг/добу менше впливає на агрегацію тромбоцитів та синтез ТХА-2, ніж при середніх величинах вмісту креатинфосфокінази в крові. У пацієнтів похилого віку тяжче отримати антитромбоцитарний ефект препарату, ніж у молодих. У хворих, які перенесли пересадку серця, даний препарат виявляється неефективним, незважаючи на високу агрегаційну активність тромбоцитів. Наявність у хворих артеріальної гіпертензії також впливає на антитромбоцитарну активність АСК. Отже, у хворих з АГ досягнення цільового рівня артеріального тиску також сприяє зниженню ймовірності виникнення толерантності до АСК.

Список літератури

1. Chockalingam A., Balaguer-Vintro I., Achutti A. et al. *The world heart federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition* // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2000. — Vol. 16, № 2. — P. 227-229.
2. Hennekens C.H., Dyken M.L., Fuster V. *Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American heart association* // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96, № 8. — P. 2751-2753.
3. Vane J.R. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs* // *Nature*. — 1971. — Vol. 231, № 25. — P. 232-235.
4. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Seibert K., Needleman P. *Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice* // *Journal of Clinical Investigation*. — 1990. — Vol. 86, № 4. — P. 1375-1379.
5. Kujubu D.A., Fletcher B.S., Varnum B.C., Lim R.W., Herschman H.R. *TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue* // *Journal of Biological Chemistry*. — 1991. — Vol. 266, № 20. — P. 12866-12872.
6. Vane J.R., Flower R.J., Botting R.M. *History of aspirin and its mechanism of action* // *Stroke*. — 1990. — Vol. 21, suppl. 12. — P. IV12-IV23.
7. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., J. Chesebro H. *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes* // *New England Journal of Medicine*. — 1992. — Vol. 326, № 4. — P. 242-250.
8. Vane J.R., Botting R.M. *The mechanism of action of aspirin* // *Thrombosis Research*. — 2003. — Vol. 110, № 5-6. — P. 255-258.
9. Husain S., Andrews N.P., Mulcahy D., Panza J.A., Quyyumi A.A. *Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis* // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97, № 8. — P. 716-720.
10. Ridker M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men* // *New England Journal of Medicine*. — 1997. — Vol. 336, № 14. — P. 973-979.
11. Steer A., Wallace T.M., Bolton C.H., Hartog M. *Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification* // *Heart*. — 1997. — Vol. 77, № 4. — P. 333-337.
12. *Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group* // *The Lancet*. — 1988. — Vol. 2, № 8607. — P. 349-360.
13. Lewis D. Jr, Davis J.W., Archibald D.G. Jr et al. *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study* // *New England Journal of Medicine*. 1983. — Vol. 309, № 7. — P. 396-403.
14. Cairns A., Gent M., Singer J. et al. *Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter Trial* // *New England Journal of Medicine*. — 1985. — Vol. 313, № 22. — P. 1369-1375.
15. Anderson L., Adams C.D., Antman E.M. et al. *ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine* // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2007. — Vol. 50, № 7. — P. e1-e157.
16. Antman M., Anbe D.T., Armstrong P.W. et al. *ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)* // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110, № 5. — P. 583-636.
17. Baigent S., Sudlow C., Collins R., Peto R. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients* // *British Medical Journal*. — 2002. — Vol. 324, № 7329. — P. 71-86.
18. Schwartz, Bourassa M.G., Lesperance J. et al. *Aspirin and dipyridamole in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty* // *New England Journal of Medicine*. — 1988. — Vol. 318, № 26. — P. 1714-1719.

19. Newburger W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110, № 17. — P. 2747-2771.
20. Monagle, Chan A., Massicotte P., Chalmers E., Michelson A.D. Antithrombotic therapy in children: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — Vol. 126, suppl. 3. — P. 6455-6875.
21. Sandercock A.G. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke // *The Lancet*. — 1997. — Vol. 349, № 9065. — P. 1569-1581.
22. Chen M. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke // *The Lancet*. — 1997. — Vol. 349, № 9066. — P. 1641-1649.
23. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *The Lancet*. — 2009. — Vol. 373, № 9678. — P. 1849-1860.
24. Theroux, Ouimet H., McCans J. et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina // *New England Journal of Medicine*. — 1988. — Vol. 319, № 17. — P. 1105-1111.
25. Wallentin C., Berglund U., Nyman I. et al. Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization // *Journal of the American College of Cardiology*. — 1991. — Vol. 18, № 7. — P. 1587-1593.
26. Hartney J., Shapiro S., Jain K.M. et al. The physicians' health study: aspirin for the primary prevention of myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*. — 1988. — Vol. 318, № 14. — P. 924-926.
27. Jull-Moller, Edvardsson N., Jahnmatz B., Rosen A., Sorenson S., Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris // *The Lancet*. — 1992. — Vol. 340, № 8833. — P. 1421-1425.
28. Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107, № 1. — P. 149-158.
29. Goldman S., Copeland J., Mortiz T. et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study // *Circulation*. — 1998. — Vol. 77, № 6. — P. 1324-1332.
30. Gluckman T.J., McLean R.C., Schulman S.P. et al. Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2011. — Vol. 57, № 9. — P. 1069-1077.
31. Kubota N., Kasai T., Miyauchi K., Njaman W., Kajimoto K., Akimoto Y. Therapy with statins and aspirin enhances long-term outcome of percutaneous coronary intervention // *Heart and Vessels*. — 2008. — Vol. 23, № 1. — P. 35-39.
32. Njaman W., Miyauchi K., Kasai T. et al. Impact of aspirin treatment on long-term outcome (over 10 years) after percutaneous coronary intervention // *International Heart Journal*. — 2006. — Vol. 47, № 1. — P. 37-45.
33. Fox K.A.A., Mehta S.R., Peters R. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (CURE) trial // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110, № 10. — P. 1202-1208.
34. Gavaghan T.P., GebSKI V., Baron D.W. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery: a placebo-controlled, randomized study // *Circulation*. — 1991. — Vol. 83, № 5. — P. 1526-1533.
35. Ferraris V.A., Ferraris S.P., Moliterno D.J. et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary) // *Annals of Thoracic Surgery*. — 2005. — Vol. 79, № 4. — P. 1454-1461.
36. Taylor R.R., Gibbons F.A., Cope G.D., Cumpston G.N., Mews G.C., Luke P. Effects of low-dose aspirin on restenosis after coronary angioplasty // *American Journal of Cardiology*. — Vol. 68, № 9. — P. 874-878.
37. Lembo N.J., Black A.J.R., Roubin G.S. et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty // *American Journal of Cardiology*. — 1990. — Vol. 65, № 7. — P. 422-426.
38. Barnathan E.S., Schwartz J.S., Taylor L. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty // *Circulation*. — 1987. — Vol. 76, № 1. — P. 125-134.
39. Eagle K.A., Guyton R.A., Davidoff R. et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery) // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110, № 14. — P. e340-e437.
40. Smith S.C. Jr, Feldman T.E., Hirshfeld J.W. Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113, № 7. — P. e166-e286.
41. Medi C., Hankey G.J., Freedman S.B. Stroke risk and anti-thrombotic strategies in atrial fibrillation // *Stroke*. — 2010. — Vol. 41, № 11. — P. 2705-2713.
43. Kalra L., Lip G.Y.H. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation // *Heart*. — Vol. 93, № 1. — P. 39-44.
42. Singer D.E., Albers G.W., Dalen J.E., Go A.S., Halperin J.L., Manning W.J. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh

ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest*. — 2004. — Vol. 126, № 3. — P. 4295-4565.

43. Dehaene I. European atrial fibrillation trial // *Acta Neurologica Belgica*. — 1988. — Vol. 88, № 3. — P. 172-173.

44. Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors // *British Medical Journal*. — 1988. — Vol. 296, № 6618. — P. 313-316.

45. Meade T.W., Wilkes H.C., Kelleher C.C. et al. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk // *The Lancet*. — 1998. — Vol. 351, № 9098. — P. 233-241.

46. Parving H.H. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial // *The Lancet*. — 1998. — Vol. 352, № 9127. — P. 574-575.

47. Roncaglioni M.C. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice // *Lancet*. — Vol. 357, № 9250. — P. 89-95.

48. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // *New England Journal of Medicine*. — 2005. — Vol. 352, № 13. — P. 1293-1304.

49. Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F., Pangrazzi I., Tonon G., Brown D.L. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of the American Medical Association*. — 2006. — Vol. 295, № 3. — P. 306-316.

50. Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.E. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials // *British Journal of Clinical Pharmacology*. — 1993. — Vol. 35, № 3. — P. 219-226.

51. Derry S., Loke Y.K. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis // *British Medical Journal*. — 2000. — Vol. 321, № 7270. — P. 1183-1187.

52. He J., Whelton P.K., Vu B., Klag M.J. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials //

Journal of the American Medical Association. — 1998. — Vol. 280, № 22. — P. 1930-1935.

53. Juhlin T., Jonsson B.A.G., Hoglund P. Renal effects of aspirin are clearly dose-dependent and are of clinical importance from a dose of 160 mg // *European Journal of Heart Failure*. — 2008. — Vol. 10, № 9. — P. 892-898.

54. Harjai K.J., Solis S., Prasad A., Loupe J. Use of aspirin in conjunction with angiotensin-converting enzyme inhibitors does not worsen long-term survival in heart failure // *International Journal of Cardiology*. — 2003. — Vol. 88, № 2-3. — P. 207-214.

55. Park M.H. Should aspirin be used with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with chronic heart failure? // *Congestive Heart Failure*. — 2003. — Vol. 9, № 4. — P. 206-213.

56. Brunner-La Rocca H.P. Interaction of angiotensin-converting enzyme inhibition and aspirin in congestive heart failure: long controversy finally resolved? // *Chest*. — 2003. — Vol. 124, № 4. — P. 1192-1194.

57. Airee A., Draper H.M., Finks S.W. Aspirin resistance: disparities and clinical implications // *Pharmacotherapy*. — 2008. — Vol. 28, № 8. — P. 999-1018.

58. Papathanasiou A., Guodevenos J., Tselepis A.D. Aspirin resistance in cardiovascular disease: pathogenesis, diagnosis and clinical impact // *Current Pharmaceutical Design*. — 2009. — Vol. 15, № 10. — P. 1085-1094.

59. Lancaster G.I., Srinivasan J., Jain H. Aspirin resistance: an update // *Current Atherosclerosis Reports*. — 2009. — Vol. 11, № 2. — P. 105-110.

60. Blair P., Freedman J.E. Aspirin resistance in atherosclerosis // *Current Atherosclerosis Reports*. — 2008. — Vol. 10, № 2. — P. 149-157.

61. Tseeng S., Arora R. Reviews: aspirin resistance: biological and clinical implications // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. — 2008. — Vol. 13, № 1. — P. 5-12.

Отримано 25.04.12 □

Кушнир С.Н.

ННЦ «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины, г. Киев

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Резюме. Целью этой статьи, которая является обзором литературы, было детальное ознакомление врачей с современным значением ацетилсалициловой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Большое количество проведенных исследований в последнее время свидетельствует, что ацетилсалициловая кислота остается самым мощным профилактическим препаратом как первичной, так и вторичной профилактики у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и не приводит к желудочно-кишечным кровотечениям при использовании малых доз и отсутствии ряда противопоказаний.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, первичная и вторичная профилактика, резистентность к ацетилсалициловой кислоте.

Kushnir S.M.

NSC «Institute of Cardiology named after N.D. Strazhesko»
of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

THERAPEUTIC EFFICIENCY OF ACETYLSALICYLIC ACID AT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Summary. The purpose of this article as a literature review was to introduce physicians in details to contemporary role of acetylsalicylic acid for the prevention of cardiovascular disease. Many of the recent studies proved and confirmed that acetylsalicylic acid remains the most powerful preventive measure for either primary or secondary prophylaxis for patients with cardiovascular diseases and it does not cause gastrointestinal bleeding while using low doses and in case of absence of contraindications.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular disease, primary and secondary prophylaxis, resistance to acetylsalicylic acid.