

Пузанова О.Г.

## ТЕХНОЛОГІЯ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ З ЗАСТОСУВАННЯМ АСПІРИНУ: ДОКАЗИ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

**Резюме.** В роботі представлені основні положення клінічних керівництв з первинної профілактики серцево-судинних захворювань з застосуванням аспірину, розроблених Американською робочою групою з превентивної медичної допомоги (USPSTF), Американською асоціацією серця спільно з Американською діабетичною асоціацією (AHA/ADA) та з Американською асоціацією інсульту (AHA/ASA), Європейським товариством кардіологів спільно з Європейською асоціацією вивчення діабету (ESC/EASD), їх співставлення та критична оцінка. Доцільність упровадження цієї профілактичної технології залишається невизначеною навіть для груп високого кардіоваскулярного ризику.

**Ключові слова:** технологія хіміопрфілактики (превентивної фармакотерапії) з застосуванням аспірину, первинна профілактика серцево-судинних захворювань, кардіоваскулярний ризик (ступінь, фактори ризику), ризик шлунково-кишкових кровотеч, клінічні керівництва (USPSTF, AHA/ADA, AHA/ASA, ESC/EASD; методологія розробки).

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), і насамперед ІХС та мозкові інсульти, є основною причиною смертності населення розвинутих країн: лише в 2000 р. вони зумовили близько 2 млн смертей в Євросоюзі [4]. В США їх діагностують у третини дорослих жителів, і в структурі загальної смертності частка кардіоваскулярної перевищує 58% [9, 14]. Відомо, що саме впровадження профілактичних технологій, спрямованих саме на корекцію факторів ризику, дозволило суттєво знизити кардіоваскулярну смертність у кінці ХХ століття. З іншого боку, скрізь у світі поширено тривале застосування аспірину для запобігання ССЗ [4]: понад 50 млн американців приймали його протягом останніх десятиліть з такою метою. Патофізіологічним обґрунтуванням цієї технології є гальмівний вплив аспірину на агрегацію тромбоцитів шляхом незворотної інактивації циклооксигенази [17]. Вторинна аспіринопрофілактика ССЗ має потужну доказову базу і широко впроваджена в світову клінічну практику; доцільність первинної обговорюють насамперед за високого кардіоваскулярного ризику.

«Золотим стандартом» з питань профілактики захворювань у США вважають рекомендації робочої групи USPSTF – незалежної спілки провідних експертів з питань превентивної медицини та первинної медичної допомоги. Визнано, що її діяльність сприяє встановленню пріоритету профілактичного напрямку в охороні здоров'я США. Рекомендації USPSTF створюються на основі оцінки

доказів з багатьох питань медичної профілактики, і хоча більшість розроблених у 1996–2009 рр. керівництв стосується скринінгової та інформаційно-освітніх технологій, приділено увагу і технології первинної хіміопрфілактики (превентивної фармакотерапії): видані керівництва з призначення аспіриновим вагітним (1996), превентивної фармакотерапії раку грудної залози (2002), додавання вітамінів для профілактики раку та ССЗ (2003), превентивної гормонзамісної терапії (2005), призначення вагітним фолієвої кислоти (2009) [14].

Минулого року були оновлені рекомендації USPSTF 2002 р. з призначення аспірину для первинної профілактики ССЗ. Попередні базувалися на даних декількох рандомізованих клінічних досліджень (РКД), що показали редукцію інфарктів міокарда (ІМ) в чоловіків, переважно білої раси, які приймали аспірин. За даними 2-х РКД, у жінок редукції гострих коронарних подій на тлі застосування аспірину не відбувалося [25]. В оновлених рекомендаціях USPSTF (2009) [26] враховані результати Women's Health Study (WHS) та метааналізу Berger J.S. et al. (2006), що підтвердили гендерні особливості ефектів аспірину: зменшення ризику ішемічних кардіальних подій у чоловіків і церебральних – у жінок [3, 6].

Епідеміологія ССЗ відрізняється в чоловіків і жінок: у перших частіше і раніше виникають ІМ. Після досягнення віку 40 років ризик розвитку коронарної хвороби серця (КХС) протягом життя складає 49% у

чоловіків і 32% у жінок. Але останні мають вищий ризик смерті від першого ІМ: протягом року гине 38% жінок і 25% чоловіків. Це пояснюють старшим віком, у якому в жінок виникають ІМ, - 70,4 року проти 65,8 року в чоловіків. У чоловіків є порівняно вищою і захворюваність на інсульти, а смертність від них є вищою в жінок (це пояснюють більшою очікуваною тривалістю життя). В Фремінгемському дослідженні показано, що ризик розвитку ішемічного інсульту протягом 10 років у віці 55 років складає 1,8% у жінок і 2,4% у чоловіків, у 65 років - 3,9% та 5,8%, відповідно. В віці від 55 до 75 років ризик розвитку ішемічного інсульту протягом життя є вищим у жінок (17-18%), ніж у чоловіків (13-14%), а в подальшому ці показники знижуються до 14% та 8%, відповідно [9, 22].

Рекомендації USPSTF 2009 стосуються дорослих чоловіків і жінок, які не мають КХС та інсульту в анамнезі. Нові отримані докази дозволили експертам обговорювати такі аспекти впровадження технології первинної профілактики ССЗ з застосуванням аспірину, як вік, стать, співвідношення ризиків - кардіоваскулярного та шлунково-кишкових кровотеч (ШКК): аналіз досліджень і систематичних оглядів довів зменшення частоти ІМ в чоловіків 45-79 років і ішемічних інсультів у

жінок 55-79 років. Зростання ризику аспірин-індукованих ШКК також потужну доказову базу, а зростання ризику геморагічних інсультів - слабшу.

**Оцінка ризику ССЗ.** Рішенню щодо призначення аспірину повинна передувати оцінка вихідного ризику КХС / інсульту та ШКК. Перша здійснюється в чоловіків 45-79 років [14] з урахуванням таких установлених у Framingham Heart Study факторів ризику КХС, як вік, наявність цукрового діабету, сироватковий уміст загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів високої густини, рівень артеріального тиску та паління [18]. Оцінка ризику інсульту в жінок 55-79 років здійснюється [15] з урахуванням віку, наявності артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, паління, анамнезу ССЗ, фібриляції передсердь і гіпертрофії лівого шлуночка серця [18, 22].

В мета-аналізі J. Berger et al. (2006) [6] та дослідженні Hernandez-Diaz S., Rodrigues G. (2006) [11] представлені докази отримання користі від приймання аспірину чоловіками віком 45-79 років - зниження ризику ІМ, що перебільшує зростання ризику ШКК і геморагічних інсультів. Доведено, що в чоловіків з віком зростає рівень ризику КХС, при якому абсолютна кількість попереджених аспірином ІМ перевищує абсолютну кількість ін-

ТАБЛ. 1

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ USPSTF 2009 ЩОДО ПРИЗНАЧЕННЯ АСПІРИНУ ДЛЯ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ [13].

Ствердження	Градація доказів
Чоловікам у віці 45-79 років рекомендовано приймати аспірин, якщо потенційна користь від редукції ризику інфаркту міокарда перевищує потенційну шкоду від зростання ризику шлунково-кишкових кровотеч.	A
Жінкам у віці 55-79 років рекомендовано приймати аспірин, якщо потенційна користь від редукції ризику ішемічного інсульту перевищує потенційну шкоду від зростання ризику шлунково-кишкових кровотеч.	A
Для чоловіків і жінок віком 80 років і старше доказів для оцінки співвідношення користі й шкоди від застосування аспірину для профілактики серцево-судинних захворювань недостатньо.	Ствердження I
Приймати аспірин не рекомендовано: ні жінкам у віці до 55 років з метою профілактики інсульту, ні чоловікам у віці до 45 років з метою профілактики інфаркту міокарда.	D

Примітки. 1) Градація доказів A означає, що USPSTF рекомендує втручання через високу ймовірність отримання значної користі, і на практиці його слід запропонувати чи забезпечити. 2) Градація «ствердження I» означає, що USPSTF вважає наявну доказову базу недостатньою для оцінки балансу користі та шкоди від втручання (доказів або не вистачає, або їх якість є низькою, або існують протиріччя); і якщо втручання запропоновано, пацієнту слід розуміти невизначеність співвідношення користі та шкоди. 3) Градація доказів D означає, що USPSTF не рекомендує і не схвалює втручання через існування помірної чи високої ймовірності того, що воно не буде корисним або завдасть більше шкоди.

дукованих ним ШКК і геморагічних інсультів (аналогічне ствердження сформульовано і для жінок, але стосується ішемічного інсульту). Це було встановлено для осіб, які не приймали нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) і не мали інших важливих факторів ризику ШКК, тому експерти USPSTF рекомендують оцінювати співвідношення ризиків у кожному випадку окремо та обговорювати це питання з пацієнтами.

Відомо, що в сучасному розумінні доказової медицини вибір пацієнтів є важливим компонентом прийняття клінічних рішень. На думку експертів, проінформовані чоловіки можуть вирішувати, що зниження ризику ІМ є надзвичайно важливим для них, а імовірність кровотечі є менш актуальною, та почати приймати аспірин. Такий варіант можливий навіть у пацієнтів з невисоким ризиком ІМ і є малоімовірним, якщо людина більше побоюється кровотеч. Лікарям рекомендовано схвалювати приймання аспірину тим більш наполегливо, чим більше потенційна користь перевищує потенційну шкоду від втручання. Дуже низькими зазвичай є ризик ІМ у чоловіків молодших 45 років і ризик інсульту в жінок молодших 55 років, і доказів переважання користі на шкодою від застосування аспірину в таких пацієнтів недостатньо.

Найбільш відомими з усіх РКД, присвячених первинній аспірино-профілактиці ССЗ, є подвійні сліпі плацебо-контрольовані Women Health Study (WHS) [3] та Physicians' Health Study (PHS) [7]. Учасницями WHS стали 39876 працівниць охорони здоров'я; дослідження тривало 10,1 року; доза аспірину складала 100 мг через день. У цьому РКД було встановлено зниження відносного ризику розвитку інсультів (RR 0,83; 95% CI 0,69-0,99), в тому числі ішемічних (RR 0,76; 95% CI 0,63-0,93). Проте, застосування аспірину не вплинуло ні на комбіновану кінцеву точку (нефатальний інсульт, нефатальний ІМ, смерть від обох причин), ні на частоту ІМ, ні на серцево-судинну й загальну смертність [3, 12]. У PHS взяв участь 22071 здоровий чоловік; показано зменшення частоти нефатальних ІМ у разі приймання аспірину, але редукції смертності не відбулося. Загальна кількість серцево-судинних подій серед учасників WHS та PHS склала менше 1% на рік.

У мета-аналізі Berger J.S. et al. (2006) були оброблені результати 6 контрольованих досліджень (у тому числі WHS) превентивного застосування аспірину загалом у 51342 жінок і 44114 чоловіків. Число учасників цих дослі-

джень складало від 2540 до 39876, вік становив від 53 до 61,5 року, дози аспірину варіювали від 100 мг через день до 500 мг щодня. Три дослідження були плацебо-контрольованими, до трьох були залучені працівниці охорони здоров'я, до 3-х – пацієнти, що мали принаймні 1 фактор кардіоваскулярного ризику. За даними цього мета-аналізу, превентивне застосування аспірину в жінок призводить до значної редукції не лише шансів розвитку ішемічних інсультів (OR 0,76; 95% CI 0,63-0,93), а також і кардіоваскулярних подій – інсульту, ІМ та смерті від обох причин (OR 0,88; 95% CI 0,79-0,99), однак не супроводжується зменшенням смерті від ССЗ та ІМ. У чоловіків приймання аспірину значно редукувало шанси кардіоваскулярних подій (OR 0,86; 95% CI 0,78-0,94) та ІМ (OR 0,68; 95% CI 0,54-0,86), однак зменшення смертності від ішемічних інсультів і ССЗ не відзначалося. Важливо зазначити, що превентивне застосування аспірину не призвело до редукції загальної смертності ні в чоловіків, ні в жінок [6].

**Потенційна шкода від превентивного призначення аспірину.** Застосування аспірину для первинної профілактики серцево-судинних захворювань достовірно підвищує ризик інсультів у чоловіків, але не в жінок. За результатами WHS, на тлі приймання аспірину в жінок достовірно частіше виникали ШКК, пептичні виразки, гематурія, петехії та носові кровотечі. Серйозні ШКК виникли в обох групах (у 127 та 91, відповідно) (RR 1,40; 95% CI 1,07-1,83), 5 учасниць загинули через масивну кровотечу (3 з них приймали плацебо). Зростання частоти геморагічних інсультів в основній групі не виявилось статистично значимим (RR 1,24; 95% CI 0,82-1,87) [3]. Мета-аналіз Berger J.S. et al. (2006) продемонстрував зростання ризику великих кровотеч на тлі застосування аспірину порівняно з неприйманням його – як у чоловіків (OR 1,72; 95% CI 1,35-2,20), так і в жінок (OR 1,68; 95% CI 1,13-2,52). Шанси розвитку геморагічних інсультів зростають у чоловіків (OR 1,69; 95% CI 1,04-2,73), але не в жінок (OR 1,07; 95% CI 0,42-2,69) [6].

Дослідження дуже великої бази даних споживачів аспірину та НПЗЗ дозволило встановити фактори ризику серйозних ШКК. Найбільш важливими експерти вважали вік і стать пацієнтів, а також наявність болю в епігастрії, шлунково-кишкових виразок і супутню НПЗЗ-терапію, а також неконтрольовану артеріальну гіпертензію та приймання антикоагулянтів: додавання до аспірину НПЗЗ

ТАБЛИЦЯ 2

ЧАСТОТА АСПІРИН-ІНДУКОВАНИХ СЕРЙОЗНИХ ШКК ЗА ВІДСУТНОСТІ ІНШИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ (НА 1000 ПАЦІЄНТО-РОКІВ) [10, 11].

Фактори ризику	Чоловіки	Жінки
Вік до 60 років, в тому числі наявність: - болу в епігастрії - гастродуоденальних виразок в анамнезі	0,8 1,6 4,8 - 8,0	0,4 0,8 2,4 - 4,0
Вік 60-69 років	2,4	1,2
Вік 70-79 років	3,6	1,8
Вік 80 років и старше	6,0	3,0

збільшує ризик серйозних ШКК в 4 рази, обтяжений «виразковий» анамнез - у 2-3 рази, в чоловіків ризик є вдвічі більшим, ніж у жінок (див. табл.2) [10, 11].

**Оцінка величини отриманої користі.** Застосування аспірину для первинної профілактики ССЗ приносить більше користі, ніж шкоди, тим чоловікам і жінкам, у яких ризик ІМ та ішемічного інсульту, відповідно, перевищує ризик ШКК. Підраховано, що в гіпотетичній групі, що складають 1000 чоловіків віком до 60 років із вихідним 6%-ризиком розвитку ІМ протягом 10 років, застосування аспірину може попередити 19 випадків ІМ та спричинити 1 геморагічний інсульт і 8 випадків великих ШКК. У подібній групі жінок з вихідним 6%-ризиком розвитку інсульту застосування аспірину може попередити 10 випадків інсульту та спричинити 4 великих ШКК. Експерти USPSTF дійшли висновку: чоловіки / жінки з високою імовірністю отримують значну користь від аспірину, якщо мають високий ризик ІМ / інсульту та не мають високого ризику серйозних кровотеч [14].

**Рекомендація «ствердження І».** В осіб старших 80 років частота ІМ, інсультів і ШКК є високою. Найбільшу користь від аспірину такі пацієнти отримують: 1) за відсутності інших факторів ризику ШКК; 2) у разі непоганої переносності епізодів кровотеч — наприклад, в осіб без анемії, без дисфункції нирок, з легким доступом до невідкладної медичної допомоги. Необхідно інформувати пацієнтів щодо негативних наслідків кровотеч і можливості їх послаблення в тих випадках, коли пацієнти вчасно звертають увагу на ознаки ШКК (потемніння стільця, блювотних мас, поява червоної крові в калі, запаморочень, втрачань свідомості). Рішення про призначення аспірину таким пацієнтам передбачає необхідність обговорення з ними «потенцій-

них негативних і невизначених позитивних наслідків» [26].

**Оптимальна доза та тривалість приймання аспірину** для профілактики ССЗ залишаються невстановленими. В дослідженнях були показані переваги різних режимів дозування, в тому числі приймання 75 мг/добу та 100 мг/добу, а також приймання 100 мг та 325 мг через день. Відзначено, що ефективність аспірину в дозі 75 мг/добу не поступається більш високим дозам. Експерти вважають за доцільне обговорювати терапію кожні 5 років у пацієнтів середнього та старшого віку, а також у разі виявлення нових факторів кардіоваскулярного ризику [26].

**Інші рекомендації.** Нещодавно наукові співтовариства в Європі та США (Європейське товариство кардіологів та Європейська асоціація вивчення діабету - ESC/EASD, 2007; Американська асоціація серця та Американська діабетична асоціація - АНА/ADA, 2006) розробили рекомендації щодо цукрового діабету та ССЗ [8, 20]. Висновки експертів з первинної аспіринопрофілактики ССЗ у хворих на діабет є різними: американські радять застосовувати засіб (75-162 мг/добу) з такою метою в усіх пацієнтів у віці старше 40 років або за наявності додаткових факторів ризику. Стверджується також, що за розвитку судинних подій на тлі превентивного приймання аспірину збільшення дози додаткових переваг не дає; терапія іншими дезагрегантами не є добре вивченою в цій категорії хворих [20]. У європейському керівництві аспірин для первинної профілактики ІМ або кардіоваскулярної смертності взагалі не згадується, але рекомендується для профілактики інсульту (присвоєно клас доказів І, рівень доказовості В). А. Nicolucci et al. (2007) ці розбіжності пояснюють недосконалою методологією розробки рекомендацій: 1) основою їх став не вичерпний аналіз найкращих доступних

ТАБЛ.3

## ЕФЕКТИ ПРИЙМАННЯ АСПІРИНУ (ЗА ПОКАЗНИКОМ NNT).

Превентивне приймання аспірину протягом 5 років	Чоловіки	Жінки
попереджує 1 випадок ІМ при лікуванні	118	-
попереджує 1 випадок ішемічного інсульту при лікуванні	-	417
викликає 1 випадок серйозного ШКК при лікуванні	303	392
викликає 1 випадок геморагічного інсульту при лікуванні	792	-

доказів з релевантних досліджень і систематичних оглядів, а екстраполяція даних щодо інших груп високого ризику; 2) включені дослідження містили малу кількість учасників, і дизайн їх не узгоджувався з сучасною стратегією корекції факторів кардіоваскулярного ризику. Суттєва невизначеність щодо співвідношення користі та шкоди від упровадження технології первинної аспіринопрофілактики ССЗ у хворих на цукровий діабет є значущою для клінічної практики, її аудиту, а також для планування та проведення РКД [1]. За відсутності достатньої релевантної доказової бази розробників рекомендацій застерігають від порушення методології, несистематичного підходу та завищення рівня доказовості стверджень [19].

У 2009 р. з метою оцінити користь і шкоду низьких доз аспірину в пацієнтів з діабетом і без ССЗ Berardis G. et al. був проведений мета-аналіз РКД: пошук проведено в базах даних Medline (1966-листопад 2008), кохрейнівському центральному реєстрі (Cochrane Library 2008; issue 4) та за переліком відновлених статей [5]. До мета-аналізу включено 6 з 157 знайдених у літературі досліджень (загалом 10117 учасників). При порівнянні аспірину з плацебо не було доведено редукції ризику великих кардіоваскулярних подій (5 РКД, 9584 учасника; RR 0,9; 95% CI 0,81-1,00), кардіоваскулярної смертності (4 РКД, 8557 учасників; RR 0,93; 95% CI 0,82-1,05). Щодо ІМ та інсульту, то відзначені значна гетерогенність даних. Аспірин суттєво зменшував ризик розвитку ІМ у чоловіків (RR 0,57; 95% CI 0,34-0,94), але не в жінок (RR 1,08; 95% CI 0,71-1,65). Докази шкоди від приймання аспірину були непослідовними. Дослідники дійшли таких висновків: 1) користь від застосування аспірину для первинної профілактики великих кардіоваскулярних подій у пацієнтів з діабетом залишається недоведеною; 2) стать пацієнта може бути важливим «модифікатором» ефектів аспірину; 3) токсичність засобу потребує подальшого вивчення [5]. У рані-

ше проведеному мета-аналізі також не було встановлено суттєвих переваг застосування аспірину в підгрупі хворих на діабет (9 досліджень, 5126 учасників) [2].

Більшість доступних доказів з питань попередження інсультів у хворих на цукровий діабет стосуються саме первинної профілактики - контролю факторів ризику. Експерти Американської асоціації серця спільно з Радою з інсульту Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2006) схвалили превентивну терапію аспірином у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком (6-10% упродовж 10 років) «у всіх випадках переважання переваг від лікування над шкодою». При тому вони не рекомендували призначення аспірину для попередження ішемічних інсультів у чоловіків (клас доказів III, рівень доказовості A), але схвалили цю профілактичну технологію в жінок, які потенційно могли отримати більше користі від аспірину, ніж шкоди [21].

*Рівень доказовості рекомендацій з первинної аспіринопрофілактики ССЗ і їх цінність для клінічної практики* постійно обговорюється експертами. Наголошується, що користь цієї технології послідовно не підтверджувалася в низці досліджень, у тому числі при аналізі в підгрупах високого ризику [12, 24]. Так, у порівняльному факторіальному 8-річному РКД (Belch J. et al., 2008) застосування аспірину, антиоксидантів або плацебо для первинної профілактики ССЗ у хворих на діабет або асимптомне захворювання периферичних артерій взяли участь 1200 пацієнтів у віці 60 років, кардіоваскулярний ризик у яких склав 2,9% на рік. Загальна частота серцево-судинних подій у групах виявилася порівняльною (для аспірину та антиоксидантів - RR 0,98; 95% CI 0,76-1,26) [24]. Не підтримують переваг цієї технології первинної профілактики ССЗ за високого кардіоваскулярного ризику ще 6 РКД високого методологічного рівня [13, 17], що, на думку W.Niatt (2008), заперечує концепцію «оцінка ризику – прогноз переваг» для аспірину, на відміну від статистич-

і антигіпертензивних засобів: «і хоч аспірин є дешевим і загальнодоступним, лікарі та автори рекомендацій повинні бути уважними до доказів того, що його слід призначати лише за встановленого ССЗ» [12].

Відбір якісних і нових міжнародних рекомендацій, їх адаптація на основі виявлення слабких сторін і врахування фактору прийнятності для суспільства та системи охорони здоров'я є необхідними складовими розробки медичних стандартів і комплексних програм покращення громадського здоров'я, а впровадження таких керівництв є інструментом досягнення якості медичної допомоги.

Тривале застосування низьких доз аспірину як технологія первинної профілактики ССЗ відображено в низці американських та європейських рекомендацій (AHA/ADA 2006; AHA/ASA, 2006; ESC/EASD 2007; USPSTF 2009), але порушення систематичного підходу до їх розробки, недостатня доказова база та розбіжності у висновках знижують цінність рекомендацій для клінічної практики. За ефективністю первинна аспірино-профілактика ССЗ поступається технологіям контролю факторів ризику.

### ТЕХНОЛОГИЯ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АСПИРИНА: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА И РЕКОМЕНДАЦИИ

О.Г. Пузанова

*Резюме.* В работе представлены основные положения клинических руководств по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний с применением аспирина, разработанных Американской рабочей группой профилактической медицинской помощи (USPSTF), Американской ассоциацией сердца совместно с Американской диабетической ассоциацией (AHA/ADA) и с Американской ассоциацией инсульта (AHA/ASA), Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета (ESC/EASD), их сопоставление и критическая оценка. Целесообразность внедрения этой профилактической технологии остается неопределенной даже для групп высокого кардиоваскулярного риска.

*Ключевые слова:* технология химиопрофилактики (превентивной фармакотерапии) с применением аспирина, первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоваскулярный риск (степень, факторы риска), риск желудочно-кишечного кровотечения, клинические руководства (USPSTF, AHA/ADA, AHA/ASA, ESC/EASD; методология разработки).

### TECHNOLOGY OF PRIMARY PROPHYLAXIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS WITH ASPIRIN: EVIDENCES AND CLINICAL GUIDELINES

O.G. Puzanova

*Abstract.* The article is devoted to evidence-based use of aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: highlighted are the main statements of the recently developed clinical guidelines of the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), of the American Heart Association and the American Diabetes Association (AHA/ADA), of the AHA / ASA (the American Stroke Association), and of the European Society of Cardiologists and the European Association of Study of Diabetes (ESC/EASD), as well as their comparison and critical appraisal. Expediency of the implementation of this preventive technology remains uncertain even in high cardiovascular risk groups.

*Key words:* technology of chemoprophylaxis (preventive medication) with aspirin, primary cardiovascular disease prevention, cardiovascular risk (score, risk factors), risk of gastrointestinal hemorrhage, clinical guidelines (USPSTF, AHA/ADA, AHA/ASA, ESC/EASD; methodology of development).

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions / Nicolucci A., De Berardis G., Sacco M., Tognoni G. / Eur Heart J. — 2007. — Vol.28. — P.1925-7.
2. Antitrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke, in high risk patients / BMJ. — 2002. — Vol.324. — P.71-86.

3. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women / Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M., et al. / *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1293-1304.
4. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease? / *Evid Based Med.* – 2010. – Vol. 15(1). – P.31-33.
5. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials / De Berardis G., Sacco M., Strippoli G., et al. / *BMJ.* – 2009. – Vol. 339. – b4531.
6. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials / Berger J.S., Roncaglioni M.C., Avanzini F., et al. / *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P.306-313.
7. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. Steering committee of the Physicians' Health Study Research Group / *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 321. – P.129-135.
8. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P.88-136.
9. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / Thom T., Haase N., Roamond W., et al. / *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – e85-151.
10. Hernandez-Diaz S., Rodrigues L.A. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding / perforation in the general population: review of epidemiologic studies. – *J Clin Epidemiol.* – 2002. – Vol. 55. – P.157-163.
11. Hernandez-Diaz S., Garsia Rodrigues L.A. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. – *BMC Med.* – 2006. – Vol. 4. – P.22.
12. Hiatt W.R. Aspirin for the prevention of cardiovascular events / *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – a1806.
13. <http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>
14. <http://www.ahrq.gov/clinic>
15. <http://www.westernstroke.org/PersonalStrokeRisk1.xls>
16. Lechat P., Priollet P. Prevention of major ischemic events in lower limb arterial disease: does aspirin play a role? / *J Mal Vasc.* – 2006. – Vol. 31. – P.129-134.
17. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side-effects: the 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy / Patrono C., Collier B., FitzGerald G., et al. / *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – S 234-64.
18. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories / Wilson P.V., D'Agostino R.B., Levy D., et al. / *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P.1837-47.
19. Price H., Holman R. Primary prevention of cardiovascular events in diabetes: is there a role of aspirin? / *Nature Reviews Cardiol.* – 2009. – Vol. 6. – P.168-9.
20. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association / Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G., et al. / *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P.114-126.
21. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council / Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J., et al. / *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – e873-923.
22. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.M., et al. / *Stroke.* – 1991. – Vol. 22. – P.312-318.
23. Report from the 100th cardiovascular and renal drugs advisory committee meeting: US Food and Drug Administration / Fleming T., Nissen S., Borer J. et al. / *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – e9004-5.
24. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomized placebo-controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease / Belch J., Macuish A., Campbell I. et al. / *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – a1806.
25. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. – *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 136. – P.157-160.
26. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: recommendation statement. – *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150. – P.396-404.
27. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. – *Ann Intern Med.* – 2009. – Vol. 150. – P.405-410.