

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Г. А. Барышникова

ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ



(Слайд 1)

Артериальные тромбозы были и остаются важнейшей причиной развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта, острого коронарного синдрома. Важную роль в борьбе с артериальными тромбозами играют антиагрегантные препараты, прежде всего ацетилсалициловая кислота (АСК), в течение многих лет являющаяся золотым стандартом антиагрегантной терапии.

В основе антиагрегантного свойства АСК лежит необратимое действие фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов с последующим уменьшением образования тромбксана A₂ (TxA₂), являющегося мощным вазоконстриктором и проагрегантом.

Поскольку АСК блокирует ЦОГ-1 необратимо, антиагрегантный эффект сохраняется на протяжении жизненного цикла тромбоцита (7–10 дней). Способность блокировать ЦОГ-1 тромбоцитов необратимо выгодно отличает АСК от других нестероидных противовоспалительных препаратов, антиагрегантное действие которых является кратковременным.

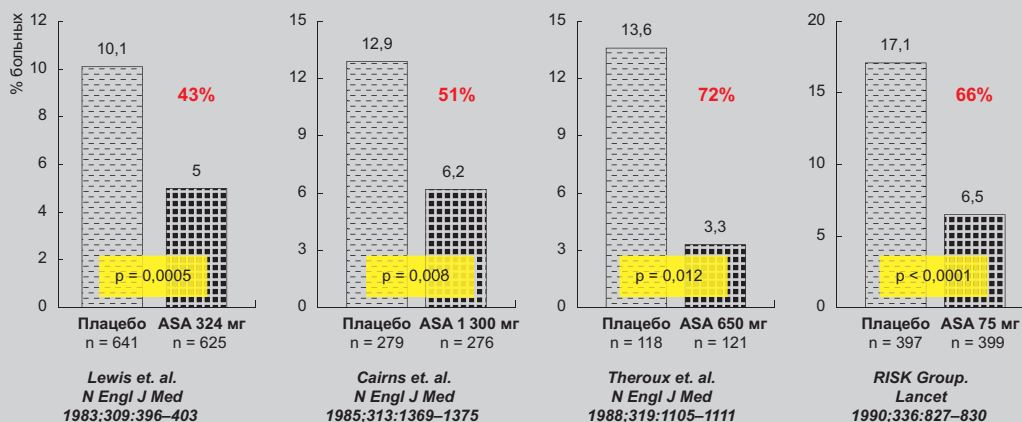
(Слайд 2)

На слайде представлены результаты 4 исследований эффективности АСК при остром коронарном синдроме (ОКС) без подъема сегмента ST. Снижение риска смерти или развития инфаркта миокарда (ИМ) в среднем со-

Слайд 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСК ПРИ ОКС БЕЗ ↑ ST**Частота смерти или ИМ**

↓ 50%



ставило 50%. В исследовании RISK (Research on Instability in Coronary artery disease) при назначении АСК в дозе 75 мг/сут больным нестабильной стенокардией риск развития инфаркта миокарда и смерти в течение 3–12 мес. наблюдения уменьшился на 48–64%, т.е. в 2,5–3 раза. Важно отметить, что в данном исследовании различия в летальности в группах АСК и плацебо стали проявляться только с 5-го дня от начала приема препарата, что связали с низкой начальной дозой АСК, после чего был сделан важный вывод о необходимости приема при развитии ОКС или ИМ АСК в дозе 325 мг/сут.

(Слайд 3)

Эффективность АСК у больных острым ИМ была доказана в ставшем знаменитым многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), включавшем более 17 тыс. больных острым

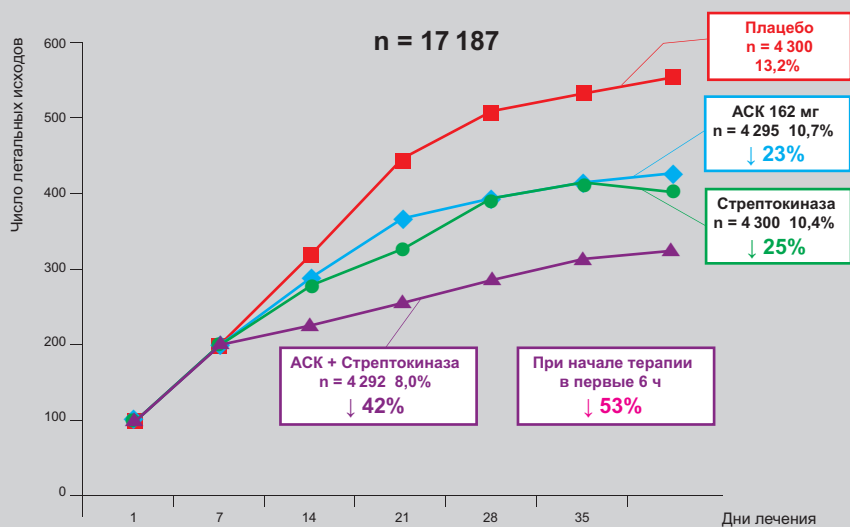
ИМ. Эффективность АСК (160 мг/сут) оказалась сопоставимой с эффективностью тромболитика стрептокиназы (1,5 млн ЕД в течение часа). В течение 35 дней наблюдения в группах АСК и стрептокиназы по сравнению с контрольной группой смертность снизилась соответственно на 23 и 25%. Эффективность комбинации АСК и стрептокиназы была особенно высока: смертность снизилась на 42%.

(Слайд 4)

Назначение АСК в течение длительного времени после перенесенного инфаркта миокарда приводит к снижению смертности на 31%, риска нефатального инфаркта миокарда – на 31%, нефатального инсульта – на 42%. В целом опасность развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений при назначении АСК снижается на 25%. Риск нефатального инсульта снижается наряду с риском инфаркта миокарда, т.к. атеросклероз – это системное заболевание,

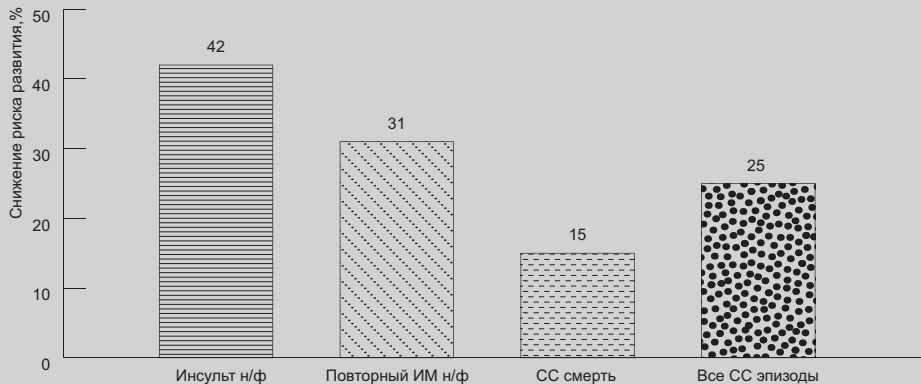
Слайд 3

ОБЩАЯ ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (ISIS-II, 1988)



Слайд 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА (РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТААНАЛИЗА 65 ИССЛЕДОВАНИЙ)



Слайд 5

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА – АНТИАГРЕГАНТ ВЫБОРА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ИБС

**Стабильные формы ИБС:
стенокардия,
безболевая форма ИБС,
перенесенный ИМ**

**АСК 75-150 мг 1 раз в день
после еды
Неограниченно долго**

**При непереносимости
или резистентности к АСК
(альтернатива)**

**Клопидогрел (монотерапия)
75 мг 1 раз в день после еды**

**После перенесенного
АКШ**

**АСК 75-100 мг 1 раз в день
после еды
Неограниченно долго**

**При непереносимости
или резистентности к АСК
(альтернатива)**

**Клопидогрел (монотерапия)
75 мг 1 раз в день после еды**

поражающее нередко одновременно несколько сосудистых бассейнов.

(Слайд 5)

У больных стабильными формами ИБС, к которым относятся и больные после АКШ (АСК следует назначать в первые 48 ч после операции), и больные, перенесшие ИМ давностью более года, АСК является препаратом выбора. Клопидогрел относится к альтернативным препаратам.

(Слайд 6)

При остром коронарном синдроме с подъемом и без подъема сегмента ST, так же как и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), АСК должна быть назначена в отсутствие противопоказаний всем больным (стартовая доза 325 мг, поддерживающая 75–150 мг/сут) в комбинации с клопидогрелом, причем через 12 мес. клопидогрел отменяют, в то время как АСК больной должен принимать неограниченно долго, т.е. пожизненно.

Длительность комбинированной антиагрегантной терапии после ангиопластики зависит от характера стента: при голометаллическом стенте риск тромбообразования через месяц после установки стента снижается, и в случае очень высокого риска геморрагических осложнений (например, у больных, получающих варфарин) клопидогрел может быть отменен. При установке стента с лекарственным покрытием (сиролимус, паклитаксел и пр.), которое призвано уменьшить пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, риск тромбоза остается повышенным на протяжении 6–12 мес., в связи с чем комбинированная антиагрегантная терапия должна продолжаться гораздо дольше (оптимально – до года).

(Слайд 7)

Подтверждение пользы назначения АСК больным артериальной гипертензией (АГ) было получено в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment), включавшем 18 790 боль-

Слайд 6

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА НАЗНАЧАЕТСЯ ПРИ ОКС И ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ

После перенесенного ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ	После перенесенного ЧКВ ангиопластика и/или стентирование	
	АСК 75-100 мг/сутки неограниченно долго	
<ul style="list-style-type: none"> • АСК 75-100 мг неограниченно долго + • Клопидогрел 75 мг в течение 12 месяцев 	Голометаллический стент	Стент с лекарственным покрытием
	+ Клопидогрел 75 мг в течение 12 месяцев При высоком риске кровотечений через 2-4 недели клопидогрел может быть отменен	+ Клопидогрел 75 мг в течение минимум 12 месяцев

Слайд 7

АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

- Применение АСК в низких дозах (75-100 мг/сутки), рекомендуется при наличии перенесенного ИМ, ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, если нет угрозы кровотечения.
- Низкая доза АСК также показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня креатинина или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений даже при отсутствии других ССЗ.
- Доказано, что польза от снижения риска ССО при назначении АСК превышает риск развития кровотечения.

Для минимизации риска геморрагического МИ лечение АСК может быть начато только при адекватном контроле АД

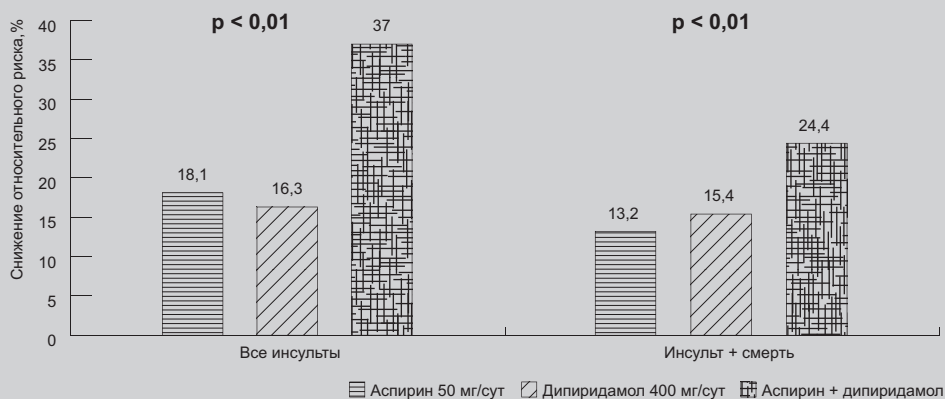
Диагностика и лечение артериальной гипертензии. РМОАГ, ВНОК, 2010

Слайд 8

ВТОРОЕ ЕВРОПЕЙСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ИНСУЛЬТА (ESPS-2: 1989–1995 гг.)

59 клинических центров в 13 странах

6602 пациентов, 2 года наблюдения
Ишемический инсульт – 76,3%; ТИА – 23,7%



The ESPS 2 Group: *J. Neurol Sci, suppl. V. 151, Sept. 1997:1–66*

ных АГ, часть которых, помимо эффективной комбинированной гипотензивной терапии, получала АСК в дозе 75 мг/сут. Назначение АСК позволило дополнительно снизить риск развития фатального и нефатального ИМ на 36%, летальность от коронарных осложнений – на 15%. Наибольшую пользу от назначения АСК, как было отмечено, получили больные с умеренным повышением уровня креатинина сыворотки (>115 мкмоль/л), а также пациенты с высоким общим сердечно-сосудистым риском. Следует подчеркнуть, что для уменьшения риска геморрагического инсульта АСК должна назначаться только после достижения уровня АД ниже 150/90 мм рт. ст.

(Слайд 8)

АСК с профилактической целью целесообразно назначать у лиц с высоким риском развития ишемического инсульта. Факторы риска развития ишемического инсульта: выраженная дислипидемия, сахарный диабет, артериальная

гипертония, курение, ожирение. Многократно повышает риск развития ишемического инсульта недавно перенесенная больным транзиторная ишемическая атака (ТИА).

Высокой профилактической активностью в отношении предупреждения повторного ишемического инсульта обладает комбинация АСК с дипиридамолом (исследования ESPS, ESPS-2, ESPRIT). В сравнении с монотерапией АСК при добавлении дипиридамола риск повторного инсульта снижается на 20–22%.

У больных, перенесших ТИА или ишемический инсульт, предложены три стратегии ведения больных (Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Attack. European Stroke Organization, 2008): АСК 50–325 мг/сут (класс I, уровень доказательности A); АСК 50–325 мг/сут + дипиридамоп (класс I, уровень доказательности A); клопидогрел 75 мг/сут (класс I, уровень доказательности A). У всех вариантов ведения больных одинаковый уровень доказательности.

Слайд 9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

Women's health study



(Слайд 9)

В исследовании WHS (Women's Health Study), включавшем 40 тыс. практически здоровых женщин 45 лет и старше, оценивалась эффективность АСК в дозе 100 мг/сут. Через 10 лет наблюдения было обнаружено достоверное снижение риска инсульта на 17% ($p = 0,04$), ишемического инсульта – на 24% ($p = 0,009$), в то время как частота развития инфаркта миокарда и геморрагического инсульта не изменилась. При этом у женщин старше 65 лет (а таких было около 10%) достоверно снизилась не только частота развития инсульта, но и частота инфаркта миокарда и сердечно-сосудистая смертность. Другими словами, чем выше риск сердечно-сосудистых осложнений, тем выше ожидаемая польза от назначения АСК.

(Слайд 10)

Доза АСК в различных исследованиях варьировала от 30 до 1 500 мг, причем низкие дозы АСК (ниже 325 мг/сут) оказались даже более эффективными в отношении предотвра-

щения сердечно-сосудистых осложнений, чем высокие дозы (900–1 500 мг/сут). В целом назначение АСК снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 23%. Разумеется, при использовании меньших доз АСК уменьшается раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, снижается вероятность развития геморрагических осложнений.

(Слайд 11)

Применительно к повреждающему действию АСК на слизистую ЖКТ можно говорить о местном и системном действии. Системный эффект не зависит от пути введения АСК и является неотъемлемым от основного фармакологического действия – ингибирования ЦОГ-1 с последующим ингибированием синтеза простагландинов E2 и F2 α , обеспечивающих защиту слизистой желудка. Местный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на слизистую желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупиц АСК. Местного по-

РУ П N013722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой
пленочной оболочкой №30

ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹

для первичной и вторичной **профилактики**:²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций



таблетка покрыта **кишечнорастворимой пленочной оболочкой**



уменьшает раздражающее действие
на слизистую оболочку желудка²



имеет **2 оптимальные дозировки 50 мг**
и **100 мг** для приема 1 раз в сутки²



можно купить в аптеке **без рецепта** врача



доступен **каждому пациенту**
для длительной терапии

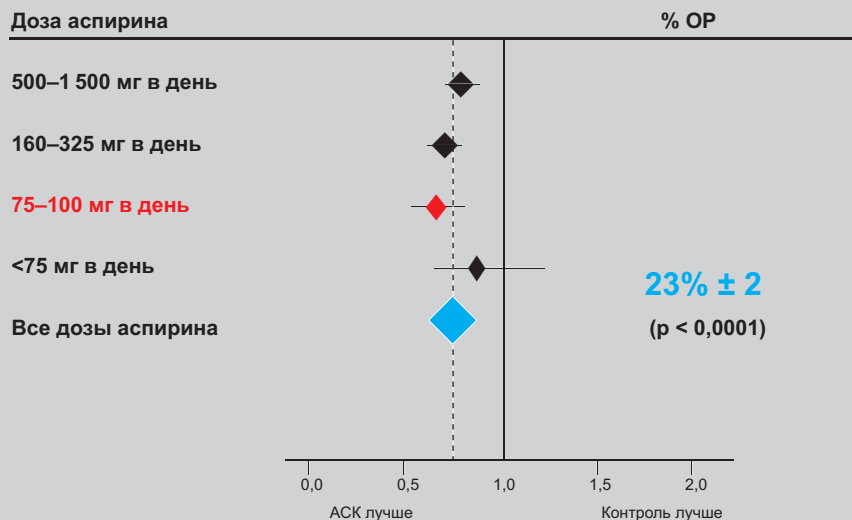
ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Comcon, ноябрь 2012
2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата

Производитель: Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия

Слайд 10

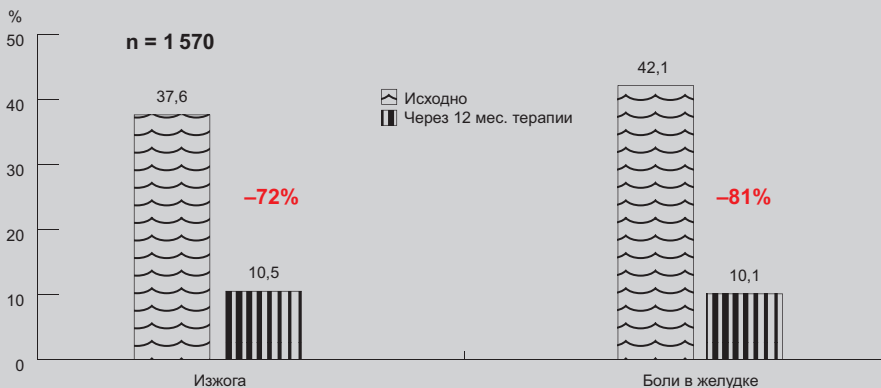
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКИХ (75–100 МГ) ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324:71–86.

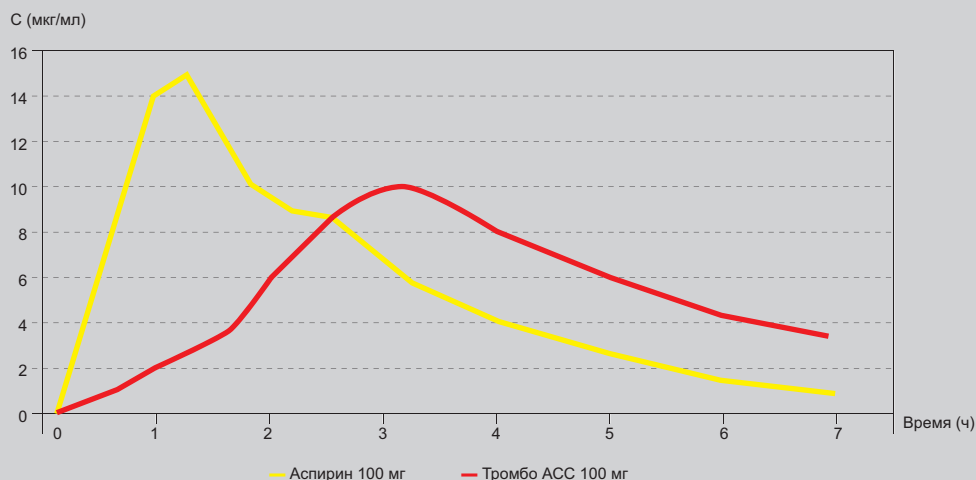
Слайд 11

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ СО СТОРОНЫ ЖКТ ПОСЛЕ ЗАМЕНЫ «ОБЫЧНОЙ» АСК НА КИШЕЧНОРАСТВОРИМУЮ АСК



Слайд 12

ФАРМАКОКИНЕТИКА ОБЫЧНОЙ АСК И ПРЕПАРАТА ТРОМБО АСС



вреждающего действия на слизистую желудка практически лишены кишечнорастворимые формы АСК. Во всяком случае, было показано, что при переводе больных с обычных таблеток АСК на таблетки с кишечнорастворимым покрытием улучшалась переносимость терапии: снижалась частота изжоги и болей в желудке.

(Слайд 12)

Использование современных лекарственных форм АСК с кишечнорастворимым покрытием является одним из способов предотвращения гастропатии. К таким лекарственным формам принадлежит давно и с успехом применяемый в России препарат Тромбо АСС.

Следует учитывать, что при использовании АСК с кишечнорастворимым покрытием (Тромбо АСС) на 2 ч запаздывает достижение пика концентрации препарата в плазме. Это не имеет значения при длительном применении АСК с профилактической целью и ста-

новится существенным только при развитии острого коронарного синдрома, когда целесообразно однократно принять АСК в дозе 325 мг в быстрорастворимой шипучей форме либо разжевать 2–3 таблетки АСК с кишечнорастворимым покрытием. При необходимости же длительного регулярного приема важна не столько скорость наступления эффекта, сколько снижение частоты и выраженности побочных явлений со стороны ЖКТ, что обеспечивается при использовании препарата Тромбо АСС.

Тромбо АСС содержит 50 или 100 мг АСК в таблетке, что обеспечивает надежный антитромбоцитарный эффект без дополнительного увеличения риска геморрагических осложнений. Дополнительным достоинством Тромбо АСС является невысокая стоимость, т.е. доступность для абсолютного большинства нуждающихся в антиагрегантной терапии пациентов.