

Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани

ФГУ РКНПК, ГОУ ВПО МГМСУ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной летальности среди взрослого населения в большинстве развитых стран. По отечественным данным, в нашей стране в 2007 г. от ИБС умерли 602 тыс человек. Важным направлением современной кардиологии является профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Одним из значимых звеньев данной профилактики является применение антитромбоцитарных препаратов. Для предупреждения внутрикоронарного тромбоза применяются такие антитромбоцитарные средства, как ацетилсалициловая кислота (АСК), тиенопиридины: клопидогрел, тиклопидин; блокаторы гликопротеиновых P₂/P₃ рецепторов тромбоцитов.

Сегодня не вызывает сомнения значительная роль вялотекущего воспаления в патогенезе атеросклероза. Воспалительные изменения атеросклеротической бляшки повышают риск развития атеротромботических осложнений. Пусковым механизмом острых осложнений ИБС является внутрисосудистый тромбоз. Такие компоненты данного процесса, как тромбоциты, факторы свёртывания и фибринолиза активно участвуют в повреждении сосудистой стенки и формировании и развитии атеросклеротических бляшек. Тромбоциты являются основными компонентами нормального гемостаза и ключевыми участниками патологического тромбообразования вследствие их способности к адгезии и аккумуляции в местах повреждения сосудистой стенки. Хотя активация и адгезия тромбоцитов рассматривается как «физиологический» ответ на внезапное повреждение или разрыв атеросклеротической бляшки, направленный на восстановление её целостности, неконтролируемое прогрессирование этого процесса приводит к формированию тромба внутри сосуда с его окклюзией и развитием транзиторной ишемии или инфаркта органа. Наряду с этим активированные тромбоциты могут синтезировать простаноиды, главным образом тромбоксан A₂, из арахидоновой кислоты. Хотя тромбоциты не синтезируют протеины *de novo*, они могут вносить некоторые конструктивные элементы в протеины, включая интерлейкин-1 в течение нескольких часов. Таким образом, тромбоциты участвуют в воспалительных процессах и повреждении сосудистой стенки, о чем ранее не было известно, а ан-

титромботическое лечение может соответственно оказывать влияние на воспалительные и пролиферативные ответы, обусловленные сигналами связанных с тромбоцитами белков.

Доступные в настоящее время антитромбоцитарные препараты оказывают влияние на некоторые этапы в процессе активации, адгезии, высвобождения активных веществ и агрегации тромбоцитов и тем самым заметно влияют на риск развития артериального тромбоза. Широко используется в настоящее время из этих средств аспирин – ацетилсалициловая кислота. Технология производства АСК была разработана в 1897 г., и переносимость препарата была значительно лучше, чем других салицилатов, которые успешно использовались с семидесятых годов девятнадцатого века для лечения ревматических заболеваний. Но последние обладали выраженным раздражающим действием на желудок. Под торговым названием «Аспирин» препарат поступил в продажу в 1899 г. [1].

АСК сегодня занимает важное место в профилактике тромбообразования у больных со стабильными формами ИБС, при остром инфаркте миокарда (ИМ), при хирургической реваскуляризации миокарда, при шунтировании коронарных артерий, для совместного применения с антикоагулянтами после оперативных пособий на клапанах сердца, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемических инсультах и преходящих нарушениях мозгового кровообращения, для предупреждения тромботических осложнений при периферическом атеросклерозе; при поражении сонных артерий, при мерцательной аритмии у больных с низким риском тромбоэмболических осложнений или при противопоказаниях к назначению не прямых антикоагулянтов. Основной механизм антитромбоцитарного действия АСК заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндопериксидов (PGH₂ и PGD₂), являющихся предшественниками мощного вазоконстриктора и индуктора агрегации тромбоцитов – тромбоксана A₂ [2]. Помимо снижения синтеза тромбоксана, приём АСК приводит к уменьшению образования простагландинов – вещества с вазодилатирующим и дезагрегационным действием [3, 4]. АСК влияет на тромборезистентность эндотелия, увеличивает толерантность к гипоксии [5]. Аспирин также способствует синтезу липоксинов – медиаторов, обладающих противовоспалительной активностью.

Согласно международным рекомендациям и рекомендациям Всероссийского общества кардиологов [6], назначение аспирина при отсутствии противопоказаний целесообразно всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. К категории риска относится пациентов с острыми коронарными синдромами, стабильной стенокардией, атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Назначение аспирина приводит к снижению частоты ИМ и инсультов (как повторных, так и первичных), риска тромбоэмболических осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин.

В 2002 г. Antithrombotic Trialists' Collaboration опубликовало крупнейший мета-анализ рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения АСК и других антиагрегантов у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В мета-анализ были включены результаты 287 исследований, в которых принимали участие 212 тыс пациентов с высоким риском развития осложнений, включая острый коронарный синдром с подъёмом и без подъёма сегмента ST на ЭКГ, хроническую

стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертензию, сахарный диабет и другие серьёзные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты данного мета-анализа свидетельствуют о том, что назначение АСК, как антиагреганта этой категории больных, позволяет снизить риск развития серьёзных сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) + нефатальный инсульт + смертность от сердечно-сосудистых заболеваний) на 22 % [7].

Клиническая эффективность АСК доказана в многочисленных контролируемых исследованиях. В настоящее время считается, что большинству больных с ИБС АСК следует принимать пожизненно. По данным мета-анализа свыше 50 исследований, у 100 тыс больных применение аспирина с целью вторичной профилактики привело к снижению сердечно-сосудистой смертности примерно на 15 % и частоты несмертельных сосудистых осложнений на 30 % [8].

В исследовании с участием 6 300 пациентов, проведённом М. Weisman и соавторами в 2002 году, сопоставляли эффективность низких доз АСК при вторичной профилактике ИМ, инсульта и возможного риска желудочно-кишечных осложнений [9]. В ходе исследования получены результаты, свидетельствующие о том, что приём АСК уменьшал общую смертность на 18 %, частоту инсультов – на 20 %, а инфаркта миокарда – на 30 %. К сожалению, на фоне приёма АСК в 2,5 раза, по сравнению с плацебо, повышался риск желудочно-кишечных кровотечений. Исследователи подсчитали, что для предотвращения одного летального исхода от ИМ и инсульта требуется назначить аспирин 67 больным, в то же время нефатальное желудочно-кишечное кровотечение выявляется только у одного из ста пациентов, которые принимали АСК. В результате исследования был сделан вывод, что АСК можно считать эффективным и относительно безопасным средством вторичной профилактики ИМ и инсульта.

Согласно рекомендациям Консенсуса по использованию антитромбоцитарных препаратов (АТС, 2002), польза терапии АСК значительно превышает риск желудочно-кишечных кровотечений, что даёт основание для применения АСК в ходе первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Применение АСК в лечении нестабильной стенокардии и ИМ без подъёма сегмента ST стало общепризнанным с конца 80-х годов прошлого столетия после опубликования результатов четырёх плацебо-контролируемых исследований: Администрации Ветеранов в США, 1983 г. [10], исследований J.A. Cairns и соавт., 1985 г. [11], P. Theroux и соавт., 1988 г. в Канаде [12] и исследования RISC, 1990 г. [13], организованного в Швеции. Несмотря на различия в дизайне, характеристике включённых больных, а также использовавшихся дозировках препарата, результаты всех исследований оказались похожими: назначение АСК при нестабильной стенокардии уменьшало риск развития таких событий, как смерть и ИМ более чем на 50 %. Согласно заключению экспертов 2004 г. по применению антитромбоцитарных препаратов, после эпизода нестабильной стенокардии или перенесённого ИМ (без подъёмов сегмента ST) необходимо продолжать лечение АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки [14], так как при этом достигается отдалённый положительный профилактический эффект.

У больных ИМ с подъёмом сегмента ST эффективность АСК была впервые изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ISIS-2, 1988 г. [15]. В исследование были включены 17 187 больных ИМ, которые в первые 24 часа от развития симптомов были рандомизированы для

терапии АСК 160,5 мг/сут, стрептокиназой 1,5 млн ЕД, их комбинацией либо плацебо. Терапия АСК, продолжавшаяся в течение 5 недель, уменьшала показатель сердечно-сосудистой смертности на 23 %, частоту повторных ИМ – на 49 % и частоту ишемических инсультов – на 46 %. При этом риск развития серьёзных кровотечений, в т. ч. геморрагических инсультов, не увеличивался. Наиболее оптимальным было сочетание АСК с тромболитиком, снижавшее показатели смертности на 42 % по сравнению с группой плацебо. Снижение абсолютного риска развития серьёзных сосудистых событий у больных острым ИМ, получавших АСК в течение 1 месяца, составило 38 на 1000 пролеченных больных.

Эффективность терапии АСК у больных с острым ишемическим инсультом изучалась в двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях: International Stroke Trial, 1997 г. [16] и Chinese Acute Stroke Trial, 1997 г. [17], включивших в общей сложности около 40 тыс. больных в первые 48 часов от момента появления неврологической симптоматики. Используемые в исследованиях дозы АСК составляли соответственно 300 мг и 160 мг. Было показано, что назначение АСК в течение месяца предотвращало возникновение повторного ишемического инсульта и других серьёзных сосудистых событий в среднем у 9 из 1000 пролеченных больных, и ещё у 10 из 1000 пролеченных больных было достигнуто полное исчезновение неврологической симптоматики. Необходимо отметить, что терапия АСК ассоциировалась с увеличением частоты геморрагических инсультов, в среднем 2 на 1000 пролеченных больных.

Ещё одну группу высокого риска составляют больные с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (АПА НК) и перемежающейся хромотой. Крупные проспективные исследования показали, что смертность больных АПА НК в 2–4 раза выше, чем в соответствующей по возрасту и полу популяции, и за 5–10 лет наблюдения умирает до 60 % пациентов [18, 19]. Непосредственной причиной смерти больных АПА НК в 75 % случаев являются тромботические осложнения различной локализации.

Мета-анализ сорока двух исследований [7], включивший в общей сложности 9 214 больных с АПА НК, показал, что назначение антитромбоцитарной терапии снижало у этих пациентов суммарный риск развития сосудистых событий на 23 %, $p = 0,004$. При этом эффект антиагрегантов был практически одинаковым в группах больных, получавших в основном консервативное лечение (снижение относительного риска – 23 %), и подвергнутых сосудистому шунтированию (снижение относительного риска – 22 %) или эндоваскулярным вмешательствам на периферических артериях (снижение относительного риска – 29 %).

Наиболее изученными антитромбоцитарными препаратами у больных АПА НК являются АСК и клопидогрел. Прямое сопоставление их эффективности у больных с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов (АПА НК, недавние ИМ либо ишемический инсульт) было проведено только в одном рандомизированном исследовании, CAPRIE, 1996 г. [20]. При анализе всех больных, включённых в исследование, снижение суммарного риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта на фоне терапии клопидогрелом в течение 36 месяцев составило 8,7 %, $p = 0,043$. При отдельном анализе больных с АПА НК, снижение относительного риска развития всех сердечно-сосудистых событий было более значительным и составило 23,8 %, $p = 0,003$.

В соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества, 2004 г. [4], Американской Коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки (ACCP), 2004 г. [3], Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца АСС/АНА, 2005 г. [21], назначение антиагрегантов показано всем больным с АПАНК. Препаратом первого выбора должна являться АСК. Использование клопидогрела возможно в качестве эффективной альтернативы АСК, главным образом при непереносимости последней. Рутинная замена АСК на клопидогрел не рекомендуется, учитывая намного более высокую её стоимость, а также незначительные преимущества в предотвращении сердечно-сосудистых событий (по мнению экспертов ACCP, результаты, полученные при анализе фрагмента единственного рандомизированного исследования (CAPRIE) [20] не дают существенных свидетельств в пользу большей клинической эффективности клопидогрела в сравнении с АСК).

Больные сахарным диабетом также являются группой высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Проявления атеротромбоза являются непосредственной причиной смерти у 80 % больных с сахарным диабетом, из них три четверти случаев связаны с ИБС [22]. Анализ девяти исследований у 4 961 больного с сахарным диабетом показал, что снижение риска развития сосудистых осложнений при терапии антиагрегантами составляет всего 7 %, что значительно меньше, чем среди других пациентов высокого риска (22 %) [7]. Ни в одном из исследований приём антиагрегантов не увеличивал частоту кровоизлияний в стекловидное тело и сетчатку. Американская диабетологическая ассоциация (2006 г.) [23] рекомендует назначение антиагрегантов и, в первую очередь – АСК, всем больным диабетом с уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ИБС, ишемическая болезнь мозга или АПАНК). Применение АСК с целью первичной профилактики абсолютно показано больным старше 40 лет при наличии сопутствующих факторов риска (отягощённый семейный анамнез, гипертония, курение, гиперлипидемия или альбуминурия). Возможно назначение АСК и у пациентов в возрасте от 30 до 40 лет, имеющих дополнительные факторы риска (см. выше). Эффективность первичной профилактики АСК у больных диабетом более молодого возраста не изучалась.

Таким образом, АСК до настоящего времени остаётся наиболее востребованным и широко применяемым дезагрегантом, используемым для первичной и вторичной профилактики ИБС и других артериальных ишемий. Однако терапия АСК лимитируется развитием НПВП – гастропатии, т. е. желудочно-кишечными осложнениями – эрозиями слизистой оболочки, болями в эпигастриальной области, изжогой, кровотечениями и др. Другим фактором, ограничивающим применение АСК, является наличие у части больных аспиринорезистентности, характеризующейся отсутствием депрессии функции тромбоцитов и снижением антитромботического эффекта [24–29]. Среди механизмов развития НПВП – гастропатии лежит ингибирование активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего два изомера – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [30]. Угнетение активности ЦОГ-1 приводит к снижению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. В эксперименте показано, что экзогенно введённые простагландины способствуют повышению устойчивости слизистой оболочки к таким повреждающим агентам, как этанол, желчные кислоты, растворы кислоты и солей, а также НПВП. Поэтому функция простагландинов по отношению к гастродуоденальной слизистой оболочке является протективной, обеспечивая:

- стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи;
- усиление местного кровотока в слизистой оболочке;
- активизацию пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации.

Эрозивно-язвенные поражения желудка встречаются и при парентеральном применении НПВП, и при их применении в свечах, что лишнее подтверждает системное угнетение выработки простагландинов. Таким образом, снижение синтеза простагландинов, а следовательно, защитных резервов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и является основной причиной НПВП – гастропатии. Другие объяснения основаны на том, что уже через короткое время после введения НПВП наблюдается повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов водорода и натрия. Предполагается, что НПВП (непосредственно или через провоспалительные цитокины) могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток. Доказательством служат покрытые кишечнорастворимой оболочкой НПВП, которые значительно реже и менее значимо вызывают изменение слизистой оболочки желудка в первые недели лечения. Однако при длительном их применении все же, вероятно, возникающая системная супрессия синтеза простагландинов способствует появлению желудочных эрозий и язв.

В настоящее время определены факторы риска развития НПВП-индуцированных гастропатий, однако такие факторы, как возраст, сопутствующие заболевания, язвенный анамнез, являются немодифицируемыми, а совместное назначение нескольких антитромботических препаратов является рутинным и неизбежным у ряда кардиологических больных. Полное прекращение приёма аспирина само по себе не приводит к заживлению повреждений, вызванных НПВП-гастропатией. И хотя наиболее эффективными препаратами для лечения являются ингибиторы протонной помпы, рутинное назначение этой группы препаратов или цитопротекторов у больных, получающих ацетилсалициловую кислоту, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики [3]. Путей преодоления аспиринаиндуцированной гастропатии два. Первый – это использование кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты. Однако необходимо учитывать, что гастродуоденопатия лишь отчасти связана с локальным повреждающим влиянием НПВП на слизистую ЖКТ, а в основном обусловлена системным повреждающим действием препарата. Именно поэтому использование «покрытых» форм ацетилсалициловой кислоты не может полностью решить эту проблему. Результаты популяционных исследований типа случай–контроль показали, что вероятность возникновения кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта одинакова при использовании кишечнорастворимых, буферных форм и обычной ацетилсалициловой кислоты [31]. Ещё одним способом, призванным уменьшить гастротоксичность, является комбинирование аспирина с невсасывающимся антацидом. Самым перспективным в этом отношении является препарат Кардиомагил, выпускаемый в виде покрытых плёночной оболочкой таблеток, содержащих 75 мг ацетилсалициловой кислоты и 15,2 мг неабсорбируемого антацида – гидроксида магния или 150 мг АСК и 30,39 мг гидроксида магния.

Невсасывающиеся антациды являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения заболеваний желудка, в том числе и язв.

венной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя соляную кислоту. Кроме того, невсасывающиеся антациды обладают и рядом других позитивных свойств. Они снижают протеолитическую активность желудочного сока (посредством адсорбции пепсина, повышения pH среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка.

Самыми важными для профилактики аспириноиндуцированных осложнений являются данные о цитопротективном действии антацидов, опубликованные в последние годы. В частности, антациды способны предотвращать в экспериментальных и клинических условиях возникновение повреждений слизистой оболочки желудка при применении НПВП. Было установлено, что цитопротективный эффект антацидов обусловлен повышением простагландинов в стенке желудка (снижение простагландинов в стенке желудка – основной механизм язвообразования при применении АСК), усилением секреции бикарбонатов и увеличением гликопротеинового желудочной слизи. Гидроокиси магния, входящая в состав кардиомагния, кроме того, является наиболее быстродействующим антацидом, в отличие от гидроокиси алюминия. Это очень важный момент, поскольку АСК быстро всасывается из желудка: значимые концентрации в плазме достигаются всего через 15–20 мин. При этом результаты специально проведённых исследований показали, что доза гидроокиси магния, входящая в состав кардиомагния, не влияет на всасываемость АСК. Ощелачивание гастродуоденальной слизистой «*in situ*» после приёма таблетки кардиомагния, несмотря на возможное увеличение биодоступности, приводит к уменьшению гастротоксического действия при длительном приёме препарата. Поэтому широкое использование в практике этого препарата оправдано.

Существуют исследования, сравнивающие влияние кардиомагния и других лекарственных форм АСК на частоту развития НПВП-гастропатии. Изучена сравнительная безопасность применения кардиомагния форте и тромбо-ASS у пациентов с ИБС и высоким риском развития НПВП-гастропатии, получающих комплексную терапию ИБС [30].

В исследование включались 80 больных пожилого и старческого возраста со стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составил $72 \pm 4,3$ года, было 47 женщин и 33 мужчин. Критерии включения были: возраст 65–80 лет, стабильная ИБС, постинфарктный кардиосклероз, наличие других (кроме возраста старше 60 лет) факторов высокого риска НПВП-гастропатии (язвенная болезнь в анамнезе, недостаточность кровообращения, выраженный атеросклероз периферических артерий, сопутствующая терапия кортикостероидами и антикоагулянтами, сахарный диабет). В результате 3-месячной терапии препаратами в сопоставимых дозах ни в одном случае применение специальных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты не привело к ЖКК или язвенному поражению ЖКТ на фоне лечения. Суммарная длительность диспепсии и частота эрозивного поражения желудка у больных с ИБС и высоким риском развития НПВП-гастропатии на фоне длительного лечения кардиомагнилом форте были ниже, чем на фоне терапии тромбо-ASS.

Отечественными исследователями также проведено сравнение эффектов обычной и кишечнорастворимой АСК (тромбо-ASS) и кардиомагния на агрегационную функцию тромбоцитов, а также безопасности и переносимости трёх препаратов у больных с ИБС и тромбофилическими состояниями, в том числе при беременности (до 35-й недели) [27]. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с повышенной спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов. 286 человек получали обычную АСК в дозе 150 мг/сут, 57 (в т. ч. 11 беременных в сроки от 12 до 35 недель) – кардиомагний в дозе 75 мг/сут, 36 – тромбо-ASS в дозе 100 мг/сут. В результате данной работы было показано, что все изученные препараты АСК оказывали ингибирующее действие на спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, причём этот эффект оказался более значительным при использовании обычной АСК и кардиомагния и несколько меньшим при лечении тромбо-ASS. У части больных всех трёх групп отмечалась аспиринорезистентность. Кардиомагний вызывал нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (в том числе у беременных женщин), значительно реже, чем другие формы АСК.

Информация о препарате

Кардиомагний (Никомед Дания АпС, Дания)
Ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид
Таблетки п.о., 75 мг + 15,2 мг; 150 мг + 30,39 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат; необратимо ингибирует фермент циклооксигеназу и селективно снижает синтез тромбоксана А₂, что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению свёртываемости крови. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием, тормозит агрегацию тромбоцитов. Обезболивающий эффект обусловлен как центральным, так и периферическим действием. Воздействует на центр терморегуляции, снижает температуру при лихорадочных состояниях. Магния гидроксид уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приёма препарата внутрь ацетилсалициловая кислота абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты составляет около 70 %, но эта величина характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью из-за пресистемного гидролиза в слизистых оболочках ЖКТ и в печени с образованием под действием эстераз салициловой кислоты. Биодоступность салициловой кислоты составляет 80–100 %. Магния гидроксид (в применяемых до-

зах) не влияет на биодоступность ацетилсалициловой кислоты. Выводится почками. $T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты составляет около 15 мин, т. к. при участии эстераз она быстро гидролизует в салициловую кислоту в кишечнике, печени и плазме. $T_{1/2}$ салициловой кислоты – около 3 ч, но при введении ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах (более 3 г) этот показатель может значительно увеличиваться в результате насыщения ферментных систем.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика заболеваний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов: тромбозов и эмболий; нестабильной стенокардии; инфаркта миокарда; нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу (в т. ч. ишемического инсульта); послеоперационный период после оперативных вмешательств на сердце и сосудах (в т. ч. после аортокоронарного шунтирования и чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики).

Разделы: Противопоказания, С осторожностью, Способ применения и дозы, Побочные эффекты, Лекарственное взаимодействие, Особые указания, Передозировка – см. в инструкции по применению.

NYCOMED

КАРДИОМАГНИЛ®

Положа руку на сердце



**Уникальная низкодозовая комбинация
ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния
для первичной и вторичной профилактики
тромбообразования**

Первая комбинация ацетилсалициловой
кислоты и гидроксида магния в России

Антацидный компонент препарата –
гидроксид магния, устраняет ulcerогенное
действие кислоты на слизистую желудка

Специальные кардиологические дозировки –
75 мг и 150 мг, соответствующие
международным стандартам



Таким образом, кардиомагнил является перспективным антитромботическим препаратом. Следует отметить, что препарат включён в отечественные стандарты медицинской помощи за 2006 г. при оказании скорой помощи больным со стенокардией. Более того, при проведении фармакоэкономического анализа антиагрегантной терапии кардиомагнилом и тромбо-ASS у пациентов с ИБС и высоким риском развития НПВП-гастропатии оказалось, что применение кардиомагнила с фармакоэкономической точки зрения имело преимущества перед использованием тромбо-ASS.

Литература

1. *Sophie Jourdir*. A Miracle Drug. www.chemsoc.org.
2. *Лупанов В.П.* Применение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца // *Русский медицинский журнал*. 2005; 13: 15:1053–1056.
3. *Patrono C., Collet B., Garret A. et al.* Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // *Chest* 2004; 126: 234S–264S.
4. *Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al.* Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology // *Eur Heart J*. 2004 Jan; 25: 2: 166–81.
5. *Riepe M., Kasischke K., Raupach A.* Acetylsalicylic acid increases tolerance against hypoxic and chemical hypoxia // *Stroke*. 1997; 28: 2006–2011.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (председатель – академик РАН Чазов Е.И.), М.: 2004; 28.
7. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. 2002; 324: 71–86.
8. *Harrington R.E. et al.* Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy // *Chest*. 2004; 126: 3: Suppl.: 513S–548S.
9. *Weisman SM, Graham DY.* Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events // *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2197–2202.
10. *Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG. et al.* Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study // *N Engl J Med*. 1983; 309: 396–403.
11. *Cairns JA, Gent M., Singer J., et al.* Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial // *N Engl J Med*. 1985; 313: 1369–75.
12. *Theroux P., Ouimet H., McCans J. et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina // *N Engl J Med*. 1988; 319: 1105–11.
13. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990; 336: 827–30.
14. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents // *Eur Heart J*. 2004; 25: 2: 166–81.
15. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet*. 1988; 2: 349–360.
16. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*. 1997; 349: 1569–1581.
17. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke // *Lancet*. 1997; 349: 1641–1649.
18. *Dormandy J., Mahir M., Ascadly G., et al.* Fate of the patient with chronic leg ischaemia: a review article // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989; 30: 50–7.
19. *Smith GD, Shipley MJ, Rose G.* Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study // *Circulation*. 1990; 82: 1925–31.
20. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996; 348: 1329–39.
21. *Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR.* ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) // *Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1–192.
22. *Deedwania P.C.* Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1: 68–71.
23. Standards of Medical Care in Diabetes–2006. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Volume 29, Supplement 1, January 2006.
24. *Баркаган З.С.* Современная антитромботическая профилактика и терапия. В кн: Фармакотерапия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Лекция для практикующих врачей. VIII национальный конгресс «Человек и лекарство». М.: 2002; 142–153.
25. *Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф., Цывкина Л.П.* Состояние и коррекция агрегации тромбоцитов при различных видах гематогенных тромбофилий. В кн: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, профилактики, классификации, терапии. Томск, 2001; 206–209.
26. *Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф.* Причины успеха и неудач применения аспирина при ишемической болезни сердца. В кн: Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов. Материалы юбилейной конф. СПб. университета, 1997; 8.
27. *Баркаган З.С., Момот А.П., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н.* Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. В кн: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск, 2001; 192–194.
28. *Gusu P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E. et al.* Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol*. 2001; 88: 230–235.
29. *Gusu P., Kottke-Marchant K., Welsh P. et al.* A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 41: 961–965.
30. *Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю.* Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общей медицинской практике. Кафедра клинической фармакологии МГМСУ. Новости фармакотерапии. 51–64.
31. *Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S.* Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product // *Lancet*. 1996; 348: 1413–6.
32. *Куликов А.Ю., Крысанов И.С.* Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2007; 16: 1: 62–65.