

# 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.

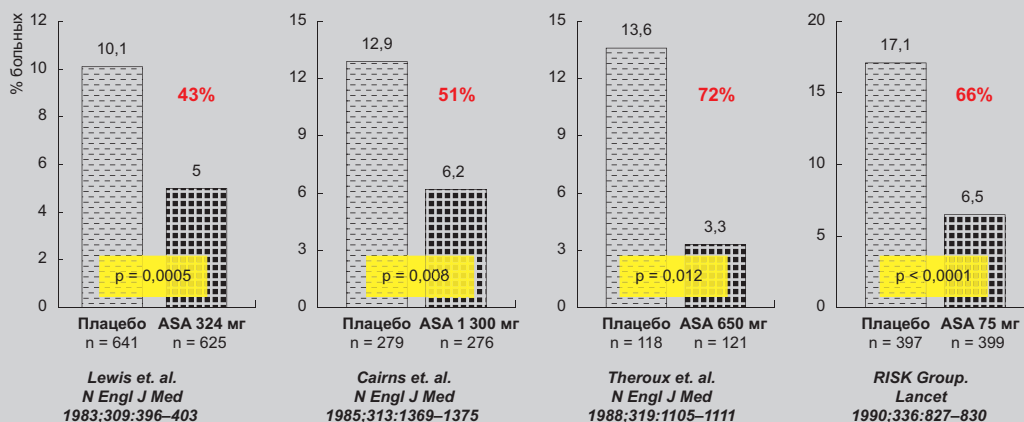
В основе антиагрегантного свойства АСК лежит необратимое действие фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов с последующим уменьшением образования тромбксана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), являющегося мощным вазоконстриктором и проагрегантом.

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

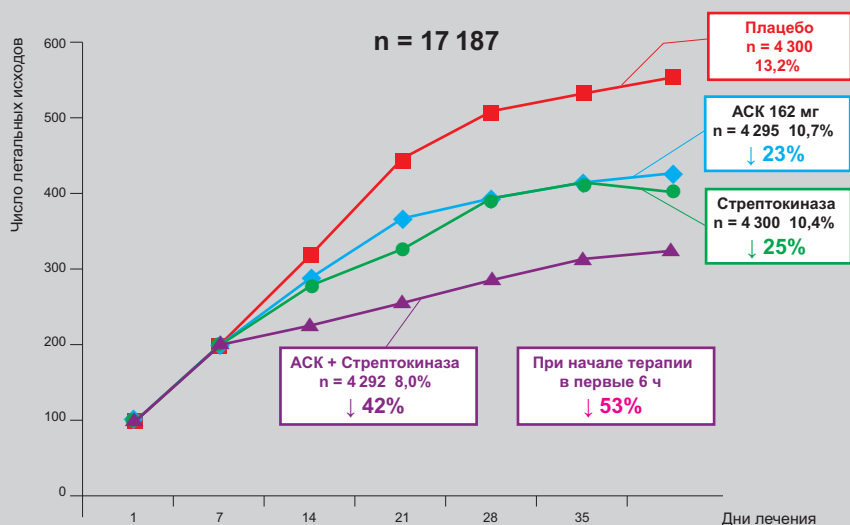
ИМ. Эффективность АСК (160 мг/сут) оказалась сопоставимой с эффективностью тромболитика стрептокиназы (1,5 млн ЕД в течение часа). В течение 35 дней наблюдения в группах АСК и стрептокиназы по сравнению с контрольной группой смертность снизилась соответственно на 23 и 25%. Эффективность комбинации АСК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

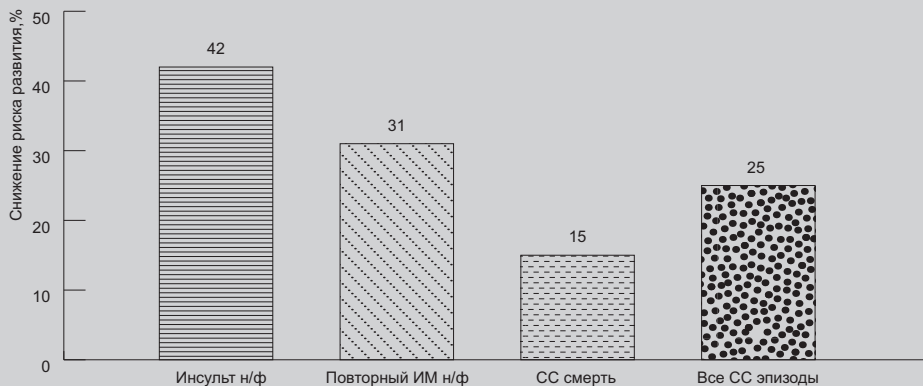
Слайд 3

## 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 18790 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 <b>неограниченно долго</b>                                                                                               |                                                                       |
|                                                                                                                                                                                                     | Голометаллический стент                                                                                                                      | Стент с лекарственным покрытием                                       |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• АСК 75-100 мг <b>неограниченно долго</b></li> <li>+ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Клопидогрел 75 мг в течение 12 месяцев</li> </ul> </li> </ul> | <p>+</p> <p>Клопидогрел 75 мг в течение 12 месяцев</p> <p>При высоком риске кровотечений через 2-4 недели клопидогрел может быть отменен</p> | <p>+</p> <p>Клопидогрел 75 мг в течение <b>минимум</b> 12 месяцев</p> |

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

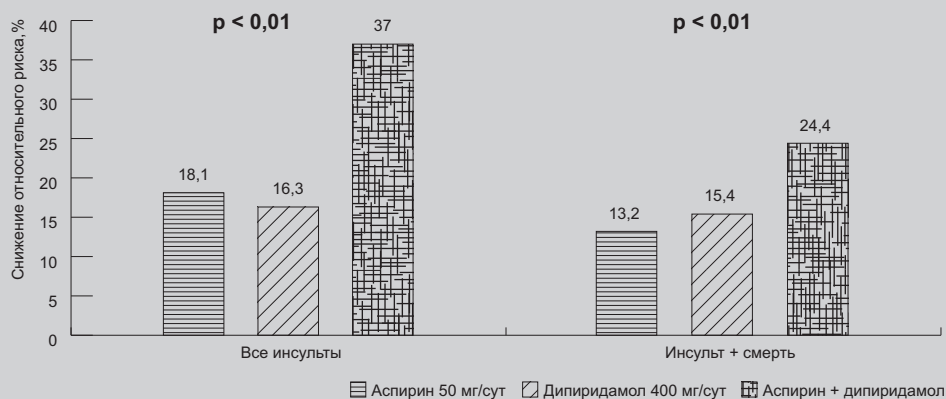
Слайд 8

## 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. Neural 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% ( $p = 0,004$ ), 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 $\alpha$ , 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 СПЕЦИАЛИСТОВ<sup>1</sup>

для первичной и вторичной **профилактики**:<sup>2</sup>

- 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 желудка<sup>2</sup>



имеет **2 оптимальные дозировки 50 мг**  
и **100 мг** для приема 1 раз в сутки<sup>2</sup>



можно купить в аптеке **без рецепта** врача



доступен **каждому пациенту**  
для длительной терапии

### ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

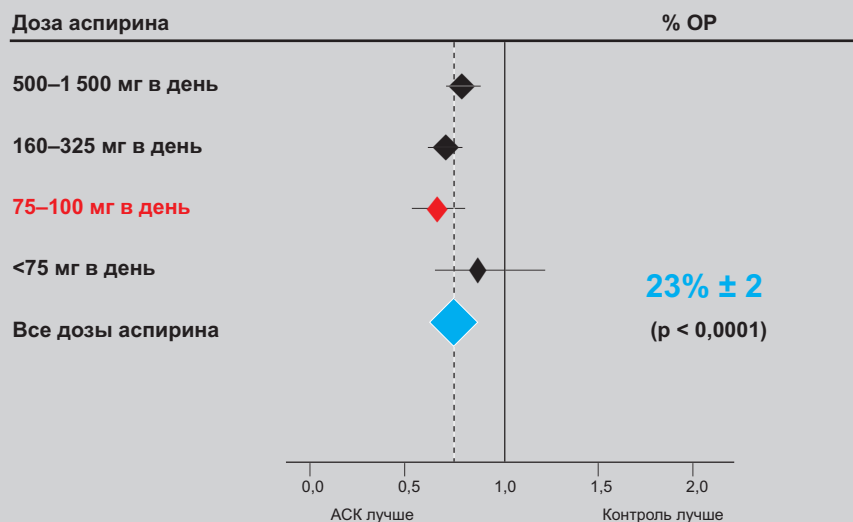
1. Частота назначений специалистами ТН АСТ группы, Comcon, ноябрь 2012

2. Более подробная информация в инструкции по медицинскому применению препарата

Производитель: Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ, Австрия

Слайд 10

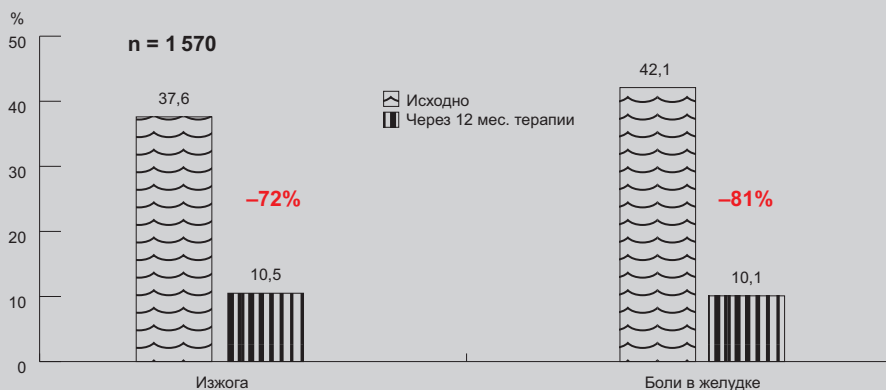
## ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ НИЗКИХ (75–100 МГ) ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ



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

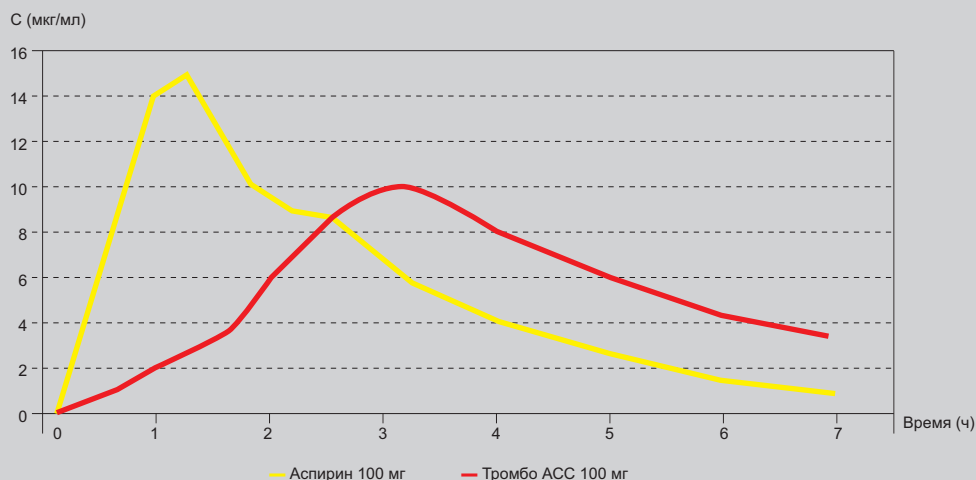
Слайд 11

## 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.