

В.С.ЗАДИОНЧЕНКО, д.м.н., профессор, А.М.ЩИКОТА, к.м.н., Т.В.АДАШЕВА, д.м.н., профессор,
А.А.ЯЛЫМОВ, к.м.н., МГМСУ, Москва

ТРОМБО АСС

В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты открыли в 1950 г., однако она является самым «старым» антиагрегантом. Применение низких доз ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики в кардиологии имеет обширную доказательную базу, сформировавшуюся за последние 20–25 лет. Препараты ацетилсалициловой кислоты играют важнейшую роль в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство рекомендаций предполагают длительный, зачастую пожизненный прием препарата.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, тромбоз, антиагрегант, атеросклероз, инфаркт, ишемия, профилактика

Тромбо АСС — это препарат ацетилсалициловой кислоты в дозе, адаптированной для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Ацетилсалициловая кислота была изобретена в 1897 г., а в качестве противовоспалительного средства ее стали применять с 1899 г. Антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты открыли в 1950 г., однако она является самым «старым» антиагрегантом. Фармакологическое действие препарата заключается в ингибировании циклооксигеназы тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперекисей (PGH₂ и PGD₂) с последующей блокадой синтеза тромбоксана A₂ из арахидоновой кислоты и подавлением агрегации тромбоцитов. Дополнительными фармакологическими эффектами являются снижение синтеза простаглицина, увеличение тромбозистентности эндотелия и синтеза липоксинов [1]. Препарат всасывается в верхних отделах тонкого кишечника, через 3 часа после приема достигает максимальной концентрации, частично метаболизируется в печени, выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Одним из компонентов эндотелиального повреждения и формирования атеросклеротической бляшки являются тромбоциты. Одним из звеньев патологического тромбообразования, ведущего к обтурации просвета сосуда и последующей ишемии или некрозу тканей, является адгезия тромбоцитов в месте повреждения интимы сосудов. Тромбоциты способны секретировать ряд биологически активных веществ и медиаторов воспаления (тромбоксаны, интерлейкин-1), усугубляющих эндотелиальную дисфункцию и активирующих атерогенез

у больных с сердечно-сосудистой патологией [2]. Таким образом, не вызывает сомнений необходимость блокирования повышенной агрегационной активности тромбоцитов у данной категории пациентов и использование в комплексной терапии антитромбоцитарных препаратов.

Применение низких доз ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики в кардиологии имеет обширную доказательную базу, сформировавшуюся за последние 20–25 лет (ранее применялись более высокие дозы препарата). Снижение дозы препарата не ослабляет его антиагрегационный эффект (циклооксигеназа-1 ингибируется более чем на 90%, как и при применении высоких доз), но во много раз уменьшает риск развития НПВП-гастропатии (в меньшей степени снижается синтез простагландина E₂), что особенно важно при приеме в течение длительного времени [1, 15].

Наиболее полные и комплексные данные по применению ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий, опубликованные в 2002 г., являются результатом анализа 5 крупных клинических исследований препарата: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP), в которых приняли участие около 60 000 пациентов. Было доказано, что включение в терапию ацетилсалициловой кислоты снижает риск развития первого инфаркта миокарда на 35%, а всех сердечно-сосудистых событий в целом — на 15%. Применение ацетилсалициловой кислоты позволяло предупредить от 6 до 20 инфарктов миокарда у 1 000 пациентов с 5%-ным риском развития сердечно-сосудистых событий на протяжении 5 лет, вызывая за этот же интервал времени 0–2 геморрагических инсульта и 2–4 кровотечения из желудочно-кишечного тракта. Таким образом, польза применения препарата при высоких рисках значительно превышала возможный вред от него [21].

**■ Применение
ацетилсалициловой кислоты
позволяло предупредить
от 6 до 20 инфарктов миокарда
у 1 000 пациентов.**

Следует отметить, что данные вышеперечисленных исследований в большей степени относились к мужчинам. Так, в исследовании HOT уменьшения числа сердечно-сосудистых событий у женщин на фоне лечения не выявлено; исследование PPP, где благоприятная статистика была одинаковой для мужчин и женщин, завершилось досрочно, в остальные исследования женщины не включались. Тем не менее результаты крупного рандомизированного исследования Women's Health Study, в котором участвовали около 40 000 здоровых женщин в возрасте от 45 лет, подтвердили эффективность применения препарата (Ridker P.M. et al., 2005). Ацетилсалициловая кислота назначалась в дозе 100 мг через день vs плацебо, срок наблюдения составил 10 лет. Было отмечено значительное снижение риска первого инсульта на 17% ($p = 0,04$), в частности, риск ишемического инсульта сокращался на 24% ($p = 0,009$), транзиторных ишемических атак — на 22% ($p = 0,01$). Достоверной разницы по числу желудочно-кишечных кровотечений и геморрагических инсультов по сравнению с группой плацебо не наблюдалось. У женщин старше 65 лет, на долю которых приходилось более 30% основных сердечно-сосудистых событий, их риск снизился на 26% (в т.ч. инсульта — на 30%, инфаркта миокарда — на 34%).

■ Результаты ряда исследований подтверждают эффективность применения ацетилсалициловой кислоты при остром коронарном синдроме.

Полученные данные подтверждают результаты исследования NHS (1991), в котором ацетилсалициловая кислота в низких дозах снижала риск развития инфаркта миокарда у здоровых медицинских сестер на 25% ($p = 0,04$), при этом у лиц старше 50 лет — на 39% ($p = 0,02$).

По данным аналитического обзора, опубликованного в BMJ в 1994 г., применение ацетилсалициловой кислоты более месяца почти в три раза снижало риск развития нефатальных инфарктов миокарда и инсультов и риск смертельных исходов от всех сердечно-сосудистых заболеваний примерно у 70 000 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

(Anand S.S., Yusuf S., 1999).

По данным Juul-Moller S. et al., у 34% пациентов со стабильной стенокардией, ежедневно принимающих АСК в дозе 75—160 мг, снижался риск инфаркта миокарда и случаев внезапной смерти (исследование SAPAT — Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial).

Согласно результатам проведенного в 2002 г. метаанализа 287 исследований (около 135 000 пациентов группы высокого риска) — Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients антитромботиче-

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!

Тромбо АСС всем:

- ♦ у кого болит сердце
- ♦ у кого атеросклероз
- ♦ кто перенес инфаркт или инсульт
- ♦ кому за сорок

Тромбо АСС имеет

специально разработанную кардиологическую дозировку

Таблетка Тромбо АСС покрыта

кишечнорастворимой оболочкой и не повреждает слизистую желудка

Тромбо АСС доступен каждому

LANNACHER



ская терапия уменьшает риск развития нефатального инфаркта миокарда на 1/3, инсульта — на 1/4. При этом ацетилсалициловая кислота названа наиболее изученным антитромботическим средством, и отмечено, что ее низкие дозы (75–150 мг) по эффективности не уступают более высоким [3].

Столь же обширна доказательная база пользы применения ацетилсалициловой кислоты для вторичной профилактики заболеваний сердца и сосудов. В исследовании M. Weisman et al. (2002) оценивалась эффективность низких доз ацетилсалициловой кислоты при вторичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта в сопоставлении с возможным риском желудочно-кишечных осложнений. Прием препарата уменьшил общую смертность на 18%, частоту инфаркта миокарда — на 30%, инсульта — на 20%. Риск желудочно-кишечных кровотечений был в 2,5 раза выше по сравнению с контрольной группой, однако при статистической обработке данных польза препарата в предотвращении фатальных сердечно-сосудистых событий значительно превышала вред от возможного возникновения нефатальных кровотечений из желудочно-кишечного тракта [4, 5].

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) по результатам метаанализа в 2002 г. (287 исследований, 212 000 пациентов) обозначила основные точки приложения антитромбоцитарной терапии в сердечно-сосудистой патологии: пациенты с высоким риском развития окклюзивных сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт; стабильную и нестабильную стенокардию; перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или церебральную ишемию; заболевания периферических артерий; мерцательную аритмию. Назначение антиагреганта (ацетилсалициловой кислоты) позволяло снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с вышеуказанными патологиями на 22%.

Результаты ряда исследований подтверждают эффективность применения ацетилсалициловой кислоты при остром коронарном синдроме: RISC, 1990 г., P. Theroux et al., 1988 г., J.A. Cairns et al., 1985 г., доказали благоприятный эффект препарата при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST: риск смерти и развития инфаркта миокарда снижался более чем на 50% [6, 18].

По данным Harrington R.E. et al., вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий у более 100 000 больных привела к снижению смертности на 15%, частоты нефатальных событий — на 30% [17].

По данным крупного клинического исследования ISIS-2, в котором приняли участие более 17 000 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, терапия ацетилсалициловой кислотой в первые сутки заболевания, проводящаяся в течение 5 недель, снижала сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту рецидивов инфаркта миокарда — на 49%,

ишемического инсульта — на 46%. Оптимальной являлась комбинация антиагреганта с тромболитиком (снижение смертности на 42%), при этом риск развития геморрагических осложнений не увеличивался [7].

Согласно данным, полученным в исследовании CHARISMA, назначение комбинации клопидогрел/ацетилсалициловая кислота больным с высоким риском сердечно-сосудистых событий не имело достоверных преимуществ по сравнению с группой ацетилсалициловой кислоты.

Рекомендации Американской диабетологической ассоциации от 2006 г. предполагают назначение антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты 75–162 мг/сут) пациентам с сахарным диабетом и уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ишемическая болезнь сердца или мозга, поражение артерий нижних конечностей). Суммарные данные 9 исследований (около 5 000 больных) обозначают снижение риска развития сосудистых осложнений при терапии антиагрегантами больных сахарным диабетом — около 7% [14].

Эффективность ацетилсалициловой кислоты у больных острым ишемическим инсультом подтверждают результаты нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Исследование International Stroke Trial (1997), в которое включались пациенты в течение первых 48 часов от момента появления клинической картины инсульта, показало предотвращение повторного ишемического инсульта и других серьезных ишемических событий у 9 из 1 000 пациентов, у 10 из 1 000 пациентов регрессировала неврологическая симптоматика [8, 9].

Несколько авторитетных кардиологических обществ (Европейское кардиологическое общество, Американская коллегия врачей по заболеваниям органов грудной клетки, Американская ассоциация сердца) рекомендуют принимать ацетилсалициловую кислоту всем пациентам с атеросклерозом периферических артерий конечностей [11, 13]. Рандомизированное исследование CAPRIE выявило, что на фоне лечения у данной категории больных на 23,8% отмечается снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта. При этом не отмечалось какого-либо достоверного клинического преимущества клопидогрела перед препаратом ацетилсалициловой кислоты [10, 12].

Ацетилсалициловая кислота включена в основные современные рекомендации по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: Европейские рекомендации по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (2007), Совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006), Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией (2007), Объединенные британские

■ Большинство рекомендаций предполагают длительный, зачастую пожизненный прием ацетилсалициловой кислоты.

рекомендации (2005), Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007) и др.

Препараты ацетилсалициловой кислоты играют важнейшую роль в терапии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Большинство рекомендаций предполагают длительный, зачастую пожизненный прием препарата. В связи с этим необходимо рассмотреть такой наиболее часто возникающий побочный эффект применения ацетилсалициловой кислоты, как формирование так называемой НПВП-гастропатии, которая отмечается примерно у 30% пациентов, а в 1% случаев проявляется желудочно-кишечным кровотечением [16, 20]. Причиной данного осложнения является блокирование синтеза простагландина Е — мощного гастропротектора, вырабатывающегося в основном в антральном отделе желудка. В связи с этим на фоне длительного приема препаратов ацетилсалициловой кислоты для предупреждения возникновения гастропатии необходимо использование низких доз препарата (50–150 мг/сут). Также существует ряд лекарственных форм, при использовании которых препарат минимально контактирует со слизистой желудка.

Тромбо АСС (Lannacher Heilmittel, Австрия) — препарат ацетилсалициловой кислоты, который в низких дозах (50 и 100 мг) длительно применяют для первичной и вторичной профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока и растворяющейся только в кишечнике, что позволяет минимизировать риск развития осложнений со стороны желудка.

По данным отечественных авторов, в исследовании, включавшем 80 пациентов с ИБС, инфарктом миокарда в анамнезе и высоким риском развития гастропатии, в результате 3-месячной терапии кишечнорастворимой формой ацетилсалициловой кислоты или препаратом, содержащим невсасывающийся антацид, не было зафиксировано ни одного случая язвенного поражения желудка или желудочно-кишечного кровотечения [19].

Таким образом, Тромбо АСС является препаратом, выпускаемым в кишечнорастворимой оболочке, минимизирующей неблагоприятное влияние на слизистую желудка, чья эффективность доказана для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

1. С.Н.Терещенко, Н.А.Джаниани. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту//Трудный пациент. 2008. №11.
2. Patrono C., Collier 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.
3. Collaborative metaanalysis 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.
4. Weisman S.M., Graham D.Y. 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.
5. Lewis H.D.J., Davis J.W., Archibald D.G. 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.
6. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents//Eur Heart J. 2004; 25: 2: 166–81.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Dormandy J., Mahir M., Ascady G., et al. Fate of the patient with chronic leg ischaemia: a review article//J Cardiovasc Surg (Torino). 1989; 30: 50–7.
11. Smith G.D., Shipley M.J., Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study//Circulation. 1990; 82: 1925–31.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE)//Lancet. 1996; 348: 1329–39.
13. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Eidelman R.S., Herbert P.R., Weisman S.M., Hennekens C.H. An Update on Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2003; 139: 2006–2010.