

Н.Н. Сидорова, к.м.н., профессор кафедры военной общей практики – семейной медицины,
Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Ацетилсалициловая кислота vs клопидогрел во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий



Н.Н. Сидорова

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел долгие годы остаются основными антитромбоцитарными средствами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Позиция каждого из этих препаратов описана в современных руководствах по ведению пациентов с различными патологиями [1-6]. Тем не менее практикующие врачи нередко испытывают затруднения при выборе между АСК и клопидогрелом, что обосновывает необходимость разъяснений преимуществ и недостатков каждого из них.

Сравнение основных характеристик АСК и клопидогрела: показания и побочные эффекты

Основные характеристики АСК и клопидогрела приведены в таблице 1. Даже при рассмотрении показаний к их назначению, которые представлены в актуальных инструкциях, одобренных Министерством здравоохранения Украины, заметна разница [7-10]. Для АСК очевидна ориентация на ишемическую болезнь сердца – ИБС (как хронические, так и острые ее формы). Представлено в инструкциях и показание использовать АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что ближе к североамериканской позиции в отношении антитромбоцитарной терапии (АТТ). Большая часть показаний клопидогрела направлена на пациентов с острыми сердечно-сосудистыми состояниями, включая острый коронарный синдром (ОКС), а также на клинические ситуации, связанные с атеросклеротическим поражением периферических артерий (инсульт, атеротромбоз сосудов нижних конечностей). В официальных украинских инструкциях к препаратам клопидогрела, утвержденных в 2013-2018 гг., есть показание к его применению в сочетании с АСК для профилактики атеротромбоза и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий (ФП), что, вероятно, обусловлено предыдущей редакцией национального руководства по ФП [11], однако противоречит современной мировой практике. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по тромбопрофилактике при ФП (2016) [12] применение клопидогрела (и АСК, в том числе в комбинации) для АТТ при ФП (кроме двойной/тройной АТТ (ДАТТ/ТАТТ) на фоне ОКС/стентирования) не показано.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (2016) [12] отмечено, что доказательства в поддержку антитромбоцитарной монотерапии для профилактики инсульта при ФП чрезвычайно ограничены, а терапия витамин-К-зависимым оральным антикоагулянтом (ОАК) лучше предотвращает инсульт, системные эмболии, ИМ, а также случаи смерти вследствие сосудистых причин, чем моно- или комбинированная АТТ (АСК + клопидогрел). Ежегодный риск указанных событий при применении комбинации АСК + клопидогрел составил 5,6% в сравнении с 3,9% в случае терапии витамин-К-зависимым ОАК [48], причем разница была даже большей у пациентов с высоким риском тромбоэмболий [49]. В руководстве отмечено, что АТТ, особенно ДАТТ, увеличивает риск кровотечений (2,0 против 1,3% на монотерапии антитромбоцитарным препаратом; $p < 0,001$) [50], при этом частота кровотечений становится сопоставимой с таковой при терапии ОАК [48, 51-53]. Таким образом, указанное руководство не рекомендует применение антитромбоцитарных средств (АСК и клопидогрела) для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Дальнейшая сравнительная оценка также не дает возможности выделить серьезные преимущества клопидогрела перед АСК. Клопидогрел не имеет дополнительных плейотропных эффектов, в отличие

от АСК; метаболизм его связан с системой цитохрома P450, что сопровождается нежелательными взаимодействиями с некоторыми препаратами; доказана роль генных полиморфизмов во влиянии на эффективность клопидогрела. В частности, считаются оправданными тактика определения генного полиморфизма CYP2C19 с целью выявления «плохих метаболизаторов» перед началом терапии клопидогрелом и применение у лиц с генотипом «плохих метаболизаторов» нагрузочной (600 мг) и поддерживающей (150 мг/сут) дозы клопидогрела [29, 30].

К недостаткам АСК можно отнести более высокую частоту гастропатий, более выраженное поражение тонкого кишечника при применении кишечнорастворимой формы препарата, ограничение при применении с некоторыми другими препаратами, например метотрексатом. По остальным параметрам АСК не уступает или даже превосходит клопидогрел в том, что касается выбора между двумя указанными антитромбоцитарными средствами для вторичной сердечно-сосудистой профилактики. При этом наиболее сильной стороной АСК в представленном сравнении являются ее плейотропные эффекты.

Недостатки исследования CAPRIE с точки зрения современной практики применения АСК и актуальная позиция клопидогрела в руководствах

Фактически единственным исследованием, подтвердившим преимущества клопидогрела перед АСК для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, стало CAPRIE [54], результаты которого были опубликованы в 1996 г. В этом исследовании рассматривали ряд клинических исходов, включая такие события, как фатальный/нефатальный ИМ и ишемический инсульт, а также смерть вследствие другой сосудистой причины. Важно, что по дизайну исследования случаи смерти, которые не могли достоверно отнести к несосудистым и которые не соответствовали критериям случая смерти вследствие ИМ, инсульта или кровотечения, рассматривали как смерть вследствие сосудистой причины. Всего были включены 19 185 пациентов в 384 исследовательских центрах, сравнивали клопидогрел в дозе 75 мг с АСК в дозе 325 мг/сут. Средняя продолжительность наблюдения составила 1,91 года (максимум 3 года).

Единственным комбинированным исходом для первичного кластера со статистически достоверным различием ($p = 0,043$) был показатель развития ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти, на 8,7% реже отмечавшихся в группе клопидогрела (5,32% в группе клопидогрела и 5,83% в группе АСК). По остальным конечным точкам анализа intention-to-treat статистически достоверные различия между АСК и клопидогрелом не наблюдались. Интересны данные подгруппового анализа. Статистически достоверное преимущество клопидогрела в отношении предотвращения комбинированного исхода (инсульт, ИМ и сосудистая смерть) было получено только в одной подгруппе пациентов с поражением периферических артерий.

В некоторой степени запутанными были данные исследования CAPRIE по безопасности применения препаратов, поскольку показатели статистической достоверности в соответствующих оригинальных таблицах и тексте несколько расходились. В тексте оригинальной статьи, представляющей результаты исследования, описаны следующие сведения с указанием абсолютного показателя достоверности: «Частота тяжелой степени сыпи была более высокой при лечении клопидогрелом в сравнении с терапией АСК ($p = 0,017$), как и частота диареи ($p = 0,080$). При терапии АСК чаще отмечали выраженный дискомфорт в области верхних отделов пищеварительного тракта ($p = 0,096$), внутримозговое кровоизлияние ($p = 0,23$) и ЖКК ($p = 0,05$)». То есть действительно достоверным было только одно различие – для выраженной сыпи, причем не в пользу клопидогрела. Справедливости ради следует отметить, что клопидогрел в ходе исследования достоверно чаще отменяли в связи с сыпью, а АСК – в связи с симптомами со стороны пищеварительного тракта и развитием ЖКК. При этом сами авторы не отмечают преимуществ какого-либо препарата в отношении безопасности, а основной их вывод звучит следующим образом: «Общий профиль безопасности клопидогрела по меньшей мере так же хорош, как и таковой АСК в средних дозах» [54].

Таким образом, результаты исследования CAPRIE следует трактовать с осторожностью, поскольку представленная тактика применения АСК сегодня не используется: никто не назначает 325 мг АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий, а минимальная рекомендованная доза снижена более чем в три раза. Кроме того, согласно данным анализа Antiplatelet Trialists' Collaboration [55], наилучший профиль эффективности АСК в предотвращении сердечно-сосудистых событий отмечен для доз 75-150 мг (табл. 2). Последний довод поставил под сомнение целесообразность учета данных исследования CAPRIE в создании рекомендаций для международных руководств, а новые исследования с актуальными дозами АСК в дальнейшем не проводили. Производители клопидогрела сосредоточились на изучении его комбинаций с АСК при ОКС и после стентирования, где препарат нашел свое основное применение. Затем доказательная база клопидогрела стала пассивно пополняться исследованиями, в которых его эффективность при ОКС сравнивали с таковой блокаторов P2Y₁₂-рецепторов новых генераций – тикагрелором и празугрелом.

В 2016 г. были опубликованы результаты сравнительного анализа применения клопидогрела и АСК для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, основанные на данных французского реестра CORONOR [63], в котором в течение 2 лет сравнивали эффективность монотерапии АСК и клопидогрелом в условиях реальной клинической практики у 2823 пациентов со стабильной ИБС (средняя продолжительность – 7,9 года). Пациенты были распределены в следующие группы: монотерапия АСК 100 мг/сут (72,5% участников) и монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут (27,5%).

Продолжение на стр. 4.

Н.Н. Сидорова, к.м.н., профессор кафедры военной общей практики – семейной медицины, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Ацетилсалициловая кислота vs клопидогрел во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 1. Основные характеристики АСК и клопидогрела		
Параметр	АСК (для доз 75-150 мг)	Клопидогрел
Показания	Острая и хроническая ИБС; профилактика повторного тромбообразования; первичная профилактика тромбозов, ССЗ, таких как ОКС, у пациентов в возрасте от 50 лет при наличии факторов риска ССЗ: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м ²), наследственный анамнез [9, 10]	Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых: у больных, перенесших ИМ, ишемический инсульт или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей); у больных с ОКС: • с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с АСК; • с острым ИМ с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия) [7, 8, 13]
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимое [9, 10]	Необратимое [7, 8, 13]
Объект приложения действия	Угнетение ЦОГ-1 тромбоцитов и, как следствие, уменьшение образования индуктора агрегации – тромбоксана A2 [9, 10]	Угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов за счет блокады пуриновых P2Y ₁₂ -рецепторов [7, 8, 13]
Дополнительные эффекты, приложимые к свертывающей и противосвертывающей системам крови [14, 15]	• Ацетилирование фибриногена (облегчение лизиса тромба) • Уменьшение образования тромбина • Снижение активности фибрин-стабилизирующего фактора (XIII фактора) • Уменьшение концентрации витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X)	Не описаны
Другие плейотропные эффекты [16, 26]	• Уменьшение локального и системного воспаления • Снижение уровня артериального давления при приеме в вечернее время • Онкопротекторный эффект низких доз при длительном применении¹ • Профилактика преэклампсии¹	Не описаны
Общая оценка позиции большинства актуальных руководств по вторичной сердечно-сосудистой профилактике	Препарат первой линии в подавляющем большинстве руководств, базовый препарат ДАТТ ² [1-6, 27]	В монотерапии в подавляющем большинстве клинических ситуаций альтернатива при непереносимости АСК, возможны преимущества при атеросклеротическом поражении периферических артерий [1-6, 27]
Резистентность к препарату	Истинная – не доказана [28]	Истинная – доказана. Зависит, среди прочего, от генотипа CYP2C19 [13, 29, 30]
Метаболизм через систему цитохрома P450 и связанные с этим ограничения	Нет	Да, в частности CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 [7, 8, 13, 29, 30]
Необходимость лабораторного контроля эффективности	Не рекомендован [3]	Желательно перед длительной терапией уточнить вариант генотипа CYP2C19 [30]
Ограничения по применению других препаратов, связанные с вовлечением системы цитохрома P450	Отсутствуют	Из-за риска снижения концентрации клопидогрела в крови рекомендуется избегать совместного применения препарата с омепразолом, эзомепразолом, флувоксамином, флуоксетином, моклобемидом, вориконазолом, флуконазолом, тиклопидином, ципрофлоксацином, циметидином, карбамазепином, окскарбазепином, хлорамфениколом [7, 8, 13]
Побочные реакции (согласно инструкции). Жирным отмечены побочные реакции, характерные для обоих препаратов [7-10]		
Со стороны системы крови	Анемия (в случае кровотечения), при тяжелой недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы возможен гемолиз, гемолитическая анемия	Тробоцитопения, лейкопения, эозинофилия, нейтропения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Со стороны иммунной системы	Крайне редко – анафилактический шок	Сывороточная болезнь, анафилактические реакции , перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (тиклопидин, празугрел)
Психические	–	Галлюцинации, спутанность сознания
Со стороны нервной системы, органа слуха и лабиринта	Кровотечения , при передозировке – головокружение и звон в ушах	Внутричерепные кровотечения , головная боль, парестезия, головокружение, изменение восприятия вкуса
Со стороны органа зрения	–	Кровоизлияние в области глаза
Со стороны пищеварительного тракта	Диспепсия, абдоминальная и эпигастральная боль, гастропатия, эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта, ЖКК , у детей – синдром Рея	ЖКК , диарея, абдоминальные боли, диспепсия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит , рвота, тошнота, запор, метеоризм, ретроперитонеальное кровотечение, панкреатит, колит (язвенный и лимфоцитарный), стоматит
Со стороны гепатобилиарной системы	Очень редко – транзиторная печеночная недостаточность с повышением уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы	Острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные лабораторные показатели функции печени
Респираторные, торакальные и медиастинальные	Кровотечения, бронхоспазм и приступ астмы, аллергический ринит и заложенность носа	Кровотечения из верхних и нижних дыхательных путей, а также носовые; бронхоспазм , интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония
Со стороны мочевыделительной системы	Кровотечения, нарушение функции почек	Гематурия , гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
Со стороны кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы	Кожные реакции легкой/средней степени тяжести: сыпь, крапивница, отек, зуд	Подкожное кровоизлияние, сыпь, зуд , внутрикожные кровоизлияния (пурпура), буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек , эритематозная сыпь, крапивница , медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай, костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
Со стороны сердечно-сосудистой системы	–	Кровотечения, васкулит, артериальная гипотензия
Общие	–	Лихорадка
Гастропатия	Относительно частое осложнение	Встречается
Поражение слизистой оболочки тонкого кишечника	В большей степени выражено при применении кишечнорастворимой формы [31]	Встречается [31]
Влияние на выведение мочевой кислоты и частоту новых подагрических атак	В низких/средних дозах несколько ухудшает выведение мочевой кислоты, у некоторых больных с подагрой может способствовать развитию подагрического приступа; в высоких дозах блокирует реабсорбцию мочевой кислоты и способствует уменьшению ее концентрации в крови [32]	Гиперурикемия как побочный эффект описана в 1-2,5% случаев [33]
Кровотечения	Частое осложнение	Частое осложнение
Взаимодействие с НПВС	Ухудшение антитромбоцитарного эффекта АСК при применении ряда НПВС [9, 10]	Применение в комбинации с напроксеном увеличивает количество скрытых ЖКК, рекомендуется соблюдать осторожность при применении с НПВС, включая ЦОГ-2-селективные [7, 8]
Ограничения для приема у детей	До 15 лет [9, 10]	До 18 лет [7, 8]
Стоимость доплаты пациентом за препарат по программе «Доступні ліки»	–	0-61,6 грн ³
Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; ЦОГ – циклооксигеназа; ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. ¹При фибрилляции/трепетании предсердий базовый препарат ДАТТ – новый оральный антикоагулянт. ²В Украине не является показанием к применению, однако в США для данных клинических ситуаций АСК в низких дозах рекомендована в ряде регламентирующих документов. ³Из 23 позиций, содержащих клопидогрел и вошедших в программу «Доступні ліки», по состоянию на август 2018 г. только 3 позиции полностью оплачиваются государством, за остальные пациент должен доплатить.		

Таблица 2. Дозы АСК и снижение риска развития сердечно-сосудистых событий [55]	
Доза АСК, мг	Снижение относительного риска (Δ%)
500-1500	-19
160-325	-26
75-150	-32
<75	-13

Критерии включения: перенесенный ИМ (>1 года), реваскуляризация (>1 года), стеноз коронарных артерий (50%). У пациентов, которым для АТТ был назначен клопидогрел, чаще отмечали артериальную гипертензию, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий, поражение периферических артерий и более длительный анамнез ИБС. По мнению исследователей, именно результаты CAPRIE явились причиной выбора клопидогрела для применения у пациентов с более тяжелым сосудистым поражением и течением заболевания.

В противоположность результатам, полученным в исследовании CAPRIE, двухлетнее наблюдение за пациентами в более позднем и основанном на реальной практике исследовании CORONOR не подтвердило преимуществ монотерапии клопидогрелом перед АСК в дозе 100 мг/сут в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий, что было особенно наглядно продемонстрировано в общей популяции без коррекции по переменным. Тем не менее в обоих анализах не было выявлено достоверных различий между группами лечения (рис.). По частоте возникновения кровотечений группы также не отличались: кровотечения с показателем BARC ≥3 отмечены у 16 (0,8%) пациентов группы АСК и у 5 (0,7%) – группы клопидогрела (95% доверительный интервал 0,82 (0,30-2,24); p=0,698).

Результаты исследования CORONOR свидетельствуют, что в современной клинической практике ведения пациентов со стабильным течением ИБС в качестве препарата для моно-АТТ часто

используют клопидогрел, однако такую стратегию нельзя назвать лучшей по сравнению с моно-АТТ с применением АСК в том, что касается частоты развития ишемических событий или кровотечений. Таким образом, для клопидогрела сегодня сформировалось четкое терапевтическое окно (табл. 3).

Истинная резистентность и метаболизм клопидогрела через систему цитохрома P450 как причины ослабления его позиций в современных руководствах

Как видно из представленных в таблице 3 данных, в некоторых клинических ситуациях клопидогрел, ранее считавшийся одним из оптимальных препаратов, отходит на второй план. С чем связано это отступление клопидогрела с поля антитромбоцитарного боя? В первую очередь подвела истинная резистентность к препарату. Именно из-за этого феномена нагрузочная доза клопидогрела при ОКС в течение многих лет постепенно повышалась, поскольку это самый простой способ преодоления фармакологической резистентности. Специалисты Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) уже давно говорят о нагрузочной дозе 600 мг и поддерживающей 150 мг/сут для «плохих метаболизаторов» клопидогрела, однако отмечают, что для такой категории пациентов не был разработан и апробирован оптимальный режим [30]. Кроме того, в случае оценки пациента как «плохого метаболизатора» клопидогрела FDA рекомендует рассматривать другие варианты АТТ: поскольку с повышением дозы меняется профиль безопасности, сложно сказать, выиграет ли пациент с резистентностью к клопидогрелу от повышения дозы, когда существует более дешевая альтернатива в виде АСК (наверняка более безопасная в дозе 75-100 мг/сут) или более дорогая в виде празугрела и тикагрелора.

Новые представители группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов имеют более скромные нагрузочные дозы и при ОКС в симбиозе с АСК убедительно «переиграли» клопидогрел [58, 59]. За ними не замечены огрехи в виде истинной резистентности (по крайней мере, пока). Что же касается резистентности к антитромбоцитарному эффекту

АСК, то этой теме уже было посвящено много публикаций и исследований, в которых показано, что так называемая истинная резистентность к АСК маловероятна [28], а основной причиной снижения антитромбоцитарного эффекта АСК является псевдорезистентность как результат нарушения комплаенса, недостаточной дозы / кратности применения (активно обсуждается для лиц с повышенной массой тела, пациентов с сахарным диабетом и ускоренным восстановлением пула функционально полноценных тромбоцитов, например, при эссенциальной тромбоцитемии) и в не последнюю очередь как результат снижения биодоступности при применении кишечнорастворимой формы АСК; имеют значение и лекарственные взаимодействия с НПВС [28, 60-62].

Не добавляет популярности клопидогрелу и его метаболизм через систему цитохрома P450, что приводит к массе неудачных лекарственных взаимодействий, причем со многими средствами именно кардиологической группы, в частности статинами, о чем пишут в основном в американских источниках [29, 30]. И даже такая побочная реакция, как гиперурикемия, которая в первую очередь ассоциирована с приемом АСК, встречается и при применении клопидогрела [29, 33].

Заключение

Какова же позиция новых рутинных антитромбоцитарных/антитромботических стратегий? Пока что это соподчинение АСК. То есть при ОКС следует однозначно назначать ДАТТ с базовым компонентом в виде АСК. В подавляющем большинстве клинических ситуаций АСК остается приоритетным препаратом первой линии. И дело тут не только в недостижимой по масштабам для других антитромбоцитарных препаратов доказательной базе, существенное влияние на решение клиницистов и экспертов оказывают плейотропные эффекты АСК, несвойственные другим антитромбоцитарным средствам. Недавнее обнаружение онкопротекторных свойств низких доз АСК привело к повышению интереса к этому препарату в мире и, скорее всего, будет способствовать расширению его профилактических показаний. Уникальность АСК, дешевизна и доступность при впечатляющей и доказанной эффективности делают ее на сегодня непобедимым антитромбоцитарным средством, в то время как будущее клопидогрела несколько менее очевидно в свете появления новых конкурентов, которые по мере накопления доказательной базы при стабильном течении ИБС и поражении периферических артерий, появления их генерических форм и последующего снижения цены однажды могут оказаться лучшим выбором для пациентов не только при ОКС.

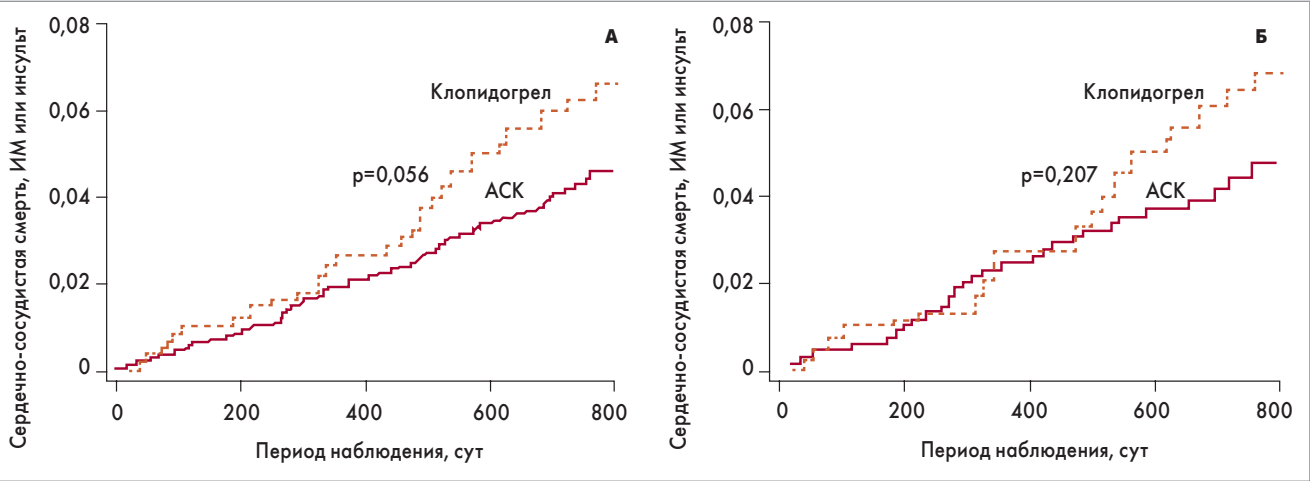


Рис. Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт в исследовании CORONOR (А – без коррекции по переменным; Б – после коррекции по переменным) [63]

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/MAGNH/0119/0001

Таблица 3. Позиции АСК и клопидогрела в европейских клинических руководствах [63]		
Клиническая ситуация	АСК	Клопидогрел
Профилактика сердечно-сосудистых событий [27]	Препарат первой линии	Препарат второй линии: альтернатива при непереносимости АСК
ДАТТ в связи с ОКС/стентированием [1, 2, 4-6]	Базовый препарат ДАТТ, дополняется вторым антитромбоцитарным средством	Вторая линия второго препарата: альтернатива при невозможности назначить празугрел или тикагрелор; при медикаментозном ведении ОКС – в случае невозможности назначить тикагрелор
ДАТТ после стентирования при стабильном течении ИБС [1, 3, 5, 6]	Базовый препарат ДАТТ, дополняется вторым антитромбоцитарным средством	Второй препарат дополнительно к АСК, доказательств относительно применения празугрела или тикагрелора меньше
ТАТТ/ДАТТ у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий после ОКС/стентирования [1, 2, 4, 6, 11]	Обязательный компонент ТАТТ; на выбор (АСК или клопидогрел) при ДАТТ	
Ишемический инсульт [56, 57]	На выбор: монотерапия АСК, АСК + дипиридамол, монотерапия клопидогрелом	
Поражение каротидных артерий [5]	Препарат первой линии	Альтернатива при непереносимости АСК; компонент ДАТТ при стентировании каротидных артерий
Поражение артерий нижних конечностей [5]	У пациентов с симптомным поражением, возможно, лучше использовать клопидогрел, обязательный компонент ДАТТ после чрескожного вмешательства	У пациентов с симптомным поражением или другим атеросклеротическим поражением, возможно (Ib, B), лучше, чем АСК; компонент ДАТТ после чрескожного вмешательства



КАРДІО АГНІЛ

Маленькі сердечка для великих сердець

- ♥ Профілактика тромбоутворення¹
- ♥ Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²

Виробляється
в Німеччині³



Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія,

гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (Індекс маси тіла >30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда в пацієнтів віком до 55 років принаймні в одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова та серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Унаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку

кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко - тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта - 30 таблеток, за рецептом - 100 таблеток. **Р.п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація

для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13; 172 (3): 209-16. 3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11; тел.: (044) 390 0909; факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua