

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

МАЛЫЕ ДОЗЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.А.Дмитриева*, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий.
101990 Москва, Петроверигский пер., 10.

Малые дозы ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Н.А.Дмитриева*, С.Н. Толпыгина

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10.

Приводятся данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в кардиологической практике. Особое внимание уделяется дженерическим препаратам АСК, применение которых в последнее время существенно возросло. Некоторые из дженериков сравнимы с оригинальным препаратом по клинической эффективности, но имеют преимущества с экономической точки зрения.

Ключевые слова: антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, дженерический препарат.

РФК 2009;(6):55-58

Acetylsalicylic acid in low doses for secondary prevention of cardio-vascular complications

N.A. Dmitrieva*, Tolpygina S.N.

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Data of evidence based medicine which confirm efficacy of acetylsalicylic acid (ACA) in cardiology practice are presented. The special attention is given to generic drugs of ACA. Their application has increased essentially recently. Some of generics are comparable with original drugs on clinical efficacy but have economic advantages.

Key words: antiaggregants, acetylsalicylic acid, generic drug.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):55-58

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ndmitrieva@gnicpm.ru

В настоящее время антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с острым коронарным синдромом, стабильной стенокардией напряжения, атеросклеротическими поражениями артерий нижних конечностей, что отражено в международных рекомендациях [1-3]. Патогенетически оправдано проведение антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, учитывая взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования.

Существуют четыре группы антитромбоцитарных препаратов, в основе разделения которых лежат принципы доказательной медицины, учитывающие эффективность и наличие побочных действий. Первая группа препаратов (сульфинпиразон, дипиридамола, простациклин, блокаторы синтетазы тромбоксана А₂, антагонисты рецепторов тромбоксана А₂, препараты ингибиторов рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов для приема внутрь) в настоящее время не рекомендуется к применению вследствие отсутствия доказательной базы преимуществ перед ацетилсалициловой кислотой (АСК) и потенциальной опасности.

Вторая группа лежит в основе современной антитромбоцитарной терапии. Ее представителем является ингибитор циклооксигеназы — АСК. Третья группа — тиенопиридины (клопидогрел, тиклопидин). Четвертая группа — блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, фракмон).

Препараты ацетилсалициловой кислоты в кардиологической практике

На протяжении многих десятилетий антиагрегантом первого ряда служит АСК. Механизм действия АСК заключается в необратимом ингибировании активности циклооксигеназы тромбоцитов с последующим уменьшением синтеза тромбоксана А₂ и простациклина. В медицинских регистрах развитых стран Европы и Северной Америки представлена частота использования препаратов АСК у лиц старше 18 лет, которая составляет от 2,0 до 5,0%, достигая 10-30% в старшей возрастной группе. При этом препарат назначается, прежде всего, в связи с

ишемической болезнью сердца [1-3]. В соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации (АНА/ACC) по вторичной профилактике атеросклероза при отсутствии противопоказаний назначение АСК целесообразно всем пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [4].

Начиная с 1980-х годов XX века АСК активно применялась в клинической практике при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения инфаркта миокарда (ИМ). В исследованиях VA, RISC, ISIS-2 продемонстрирована способность АСК снижать риск ИМ и смерти от острой коронарной недостаточности на 41-70%. В ряде независимых исследований (ESSENCE, PRISM PLUS) было установлено, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ ближайший прогноз определяется наличием предшествующего приема АСК до развития обострения ИБС. При этом частота ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти была выше в группе пациентов, принимавших его до начала периода обострения. Это явление получило название «аспиринового парадокса» и послужило поводом для D.L. Bhatt и E.J. Topol (2004) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам».

В настоящее время завершены многочисленные исследования по изучению влияния АСК на клиническое течение и прогноз при стабильной стенокардии. Очевидные доказательства эффективности профилактического действия АСК при стабильной стенокардии были получены в крупном проспективном рандомизированном исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [5], проводившемся в 94 шведских клиниках с участием более 2035 пациентов со стабильной стенокардией. ИМ и внезапная смерть в группе пациентов, принимавших АСК в дозе 75 мг, наблюдались на 34% реже, чем в группе плацебо. Среди этих же пациентов на 26% отмечено меньше смертельных исходов от сердечно-сосудистых причин. АСК не влияла на клинические проявления стенокардии и прогрессирование атеросклероза. Подавление функции тромбоцитов сопровождается, по-видимому, угнетением тромбообразования, что проявляется уменьшением частоты тромботических осложнений атеросклероза.

За последние 25 лет эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике этих заболеваний была установлена в многочисленных исследованиях. В последние вошли в общей сложности почти шестьдесят тысяч пациентов с раз-

личной патологией, включая ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ, хроническую стабильную стенокардию, ишемический инсульт, периферический атеросклероз, а также артериальную гипертонию, сахарный диабет и другие серьезные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Группа экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) провела мета-анализ 287 рандомизированных исследований, охвативших 135000 пациентов. Показано, что прием АСК снижает суммарную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25% [6]. Полученные данные свидетельствовали о преимуществах АСК у пациентов с высоким риском развития осложнений. В мета-анализе убедительно продемонстрировано отсутствие целесообразности применения высоких доз АСК (500-1500 мг); оптимальная доза для длительной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с высоким риском — 75-150 мг/сутки.

В 2008 г. были опубликованы результаты другого мета-анализа, включившего данные 6 рандомизированных исследований по оценке малых доз АСК (50-325 мг/сутки) у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Было охвачено 9853 пациента с перенесенным ИМ, стабильной стенокардией на протяжении, мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе. Терапия АСК привела к статистически значимому снижению (на 21%) риска сердечно-сосудистых событий (нефатального ИМ, нефатального инсульта, сердечно-сосудистой смерти). Однако среди пациентов, получавших АСК, отмечен более высокий риск тяжелых кровотечений. Сделан вывод, что назначение малых доз АСК 1000 пациентам в течение 33 месяцев способно предотвратить 33 сердечно-сосудистых события, 12 нефатальных ИМ, 25 нефатальных мозговых инсультов и 14 смертей и в то же время явиться причиной 9 больших кровотечений. Среди пациентов с ИБС АСК наиболее эффективна для предупреждения нефатального ИМ и смертности от всех причин. Однако среди пациентов с цереброваскулярными заболеваниями АСК оказалась более значимой в предупреждении инсульта.

В 2009 г. завершен очередной этап работы Antithrombotic Trialists' Collaboration по изучению эффективности и безопасности АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений [8]. В него были включены данные исследований 17 тыс. больных категории высо-

кого риска, 43 тыс. человеко-лет, 3306 серьезных сосудистых событий. Прием АСК приводил к абсолютному снижению риска сосудистых осложнений (6,7% на фоне аспирина и 8,2% без него за год наблюдения; $p < 0,0001$), включая все инсульты и коронарные события, при этом не отмечено статистически значимого увеличения частоты геморрагического инсульта.

В настоящее время общепризнано, что большинству пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений требуется пожизненный прием АСК. В повседневной практике причиной прекращения приема АСК служат побочные эффекты, связанные с повреждающим действием препарата на желудочно-кишечный тракт. По данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта встречаются редко и вероятность их появления зависит от получаемой пациентом дозы препарата [9]. Частота развития диспепсических явлений колебалась от 5,2% до 40%. Доля больших кровотечений среди пациентов, принимавших низкие дозы (30-81 мг/сутки) составила менее 1%, средние (100-200 мг/сутки) — 1,56% и высокие (283-1300 мг/сутки) — более 5%.

Поиск путей снижения осложнений от проводимой дезагрегантной терапии привел к созданию различных форм препаратов АСК: ректальные свечи, буферные формы, форма в кишечнорастворимой оболочке, форма, крепящаяся к десневой поверхности [10]. Считается, что для применения в кардиологической практике предпочтительнее форма в кишечнорастворимой оболочке. Однако стоимость таких форм АСК существенно превосходит обычную, что снижает приверженность пациентов систематическому приему препаратов АСК. Ряд исследователей не рекомендуют назначать кишечнорастворимые формы АСК в дозировках менее 300 мг из-за снижения эффективности. С другой стороны, существуют работы, в которых показано, что частота побочных эффектов на фоне применения обычной и кишечнорастворимой формы АСК сопоставима [11].

Ацекардол — дженерический препарат АСК

С учетом экономической целесообразности за последние десятилетия стали широко использоваться дженерические лекарственные препараты. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке составляет, по различным данным, от 78 до 95%. Количество

дженериков для некоторых препаратов значительно: так, дженериков эналаприла известно более 70. Очевидное преимущество дженерических препаратов в ценовом отношении оборачивается для врачей практического звена проблемой неполного соответствия их клинической эффективности, переносимости и фармацевтическим свойствам. Отсюда становится понятным значение комплексного изучения клинической эквивалентности дженерических препаратов под контролем концентрации, позволяющее сравнить их фармакокинетику и клиническую эффективность. Одним из таких примеров является сравнительное изучение дезагрегантной способности препаратов ацетилсалициловой кислоты Ацекардола (ОАО «Синтез», Россия) и Аспирин кардио («Bayer AG», Германия), выполненное среди пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно важно, что данное исследование представлено одной из отечественных компаний, так как ранее доказательства фармакотерапевтической эквивалентности представлялись фармацевтическими компаниями, уже имевшими высокий рейтинг на фармацевтическом рынке.

Исследование проводилось двойным слепым рандомизированным перекрестным методом. Включались пациенты с артериальной гипертензией при условии наличия показаний к назначению АСК (сопутствующий церебральный атеросклероз, ИБС, перенесенный инсульт и др.). Подробно результаты исследования представлены в печати ранее [12]. Препараты АСК назначались в дозе 300 мг/сутки, каждый курс составил 4 недели. Из 32 пациентов полностью завершили исследование 30, один пациент был исключен из-за развития побочных эффектов, другой в связи с нарушением протокола. Отсутствие статистически значимых различий во влиянии исследуемых препаратов на спонтанную и АТФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов свидетельствовало об эквивалентности их антитромботического действия и высоком качестве производства дженерического препарата АСК. Дополнительное снижение спонтанной и индуцированной средними дозами АТФ агрегации тромбоцитов на фоне 4-недельного приема Ацекардола могло служить очередным доводом в пользу назначения препарата с целью повышения эффективности вторичной профилактики ССО у пациентов высокого риска атеротромботических осложнений. Диспепсия с развитием эрозивного гастрита на фоне приема Ацекардо-

ла наблюдалась у одной пациентки, имевшей отягощенный анамнез по заболеванию желудочно-кишечного тракта. Однако негативное влияние данной группы препаратов (нестероидных противовоспалительных) на слизистую желудочно-кишечного тракта хорошо известно [13, 14].

Заключение

Таким образом, препараты АСК продолжают занимать основу любого антитромботического

вмешательства. Целесообразно пожизненное применение данной группы препаратов у пациентов высокого риска ССЗ, что делает особо важным выбор препаратов с меньшей частотой развития побочных эффектов. Использование дженериков с доказанной клинической эффективностью и безопасностью может способствовать повышению приверженности пациентов применению длительной антитромботической терапии.

Литература

1. Weil J., Colin-Jones D., Langman M., et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310(6983):827-30.
2. Lanas A., Bajor E., Serrano P., et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343(12):834-9.
3. McDowell A., Engel A., Massey J.T., Maurer K. Plan and operation of the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. *Vital Health Stat* 1. 1981;(15):1-144.
4. Smith S.C.Jr., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC; National Heart, Lung and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung and Blood Institute. *Circulation* 2006;113(19):2363-72.
5. Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group.. *Lancet* 1992;340(8833):1421-5.
6. 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(7329):71-86.
7. Berger J.S., Brown D.L., Becker R.C. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121(1):43-9.
8. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
9. Serebruany V.L., Steinhilb S.R., Berger P.V. et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95(10):1218-22.
10. Кучерявая Н.Г., Ермакова О.В., Кокурина Е.В. и др. Антиагрегантная эффективность и переносимость буккальной и пероральной кишечнорастворимой форм ацетилсалициловой кислоты. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2008;(5):35-8.
11. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348(9039):1413-6.
12. Белолипецкий Н.А., Толпыгина С.Н., Литинская О.А. и др. Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «Аспирин кардио» и его дженерика «Ацекардола» у больных артериальной гипертензией 1-2-ой степени. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008;(1):19-24.
13. Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care* 2002;8(22 Suppl):S701-8.
14. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(18):1502-17.