ДЕЗАГРЕГАНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА «АСПИРИН КАРДИО» И ЕГО ДЖЕНЕРИКА «АЦЕКАРДОЛА» У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2–ОЙ СТЕПЕНИ

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, О.А. Литинская, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Дезагрегантная эффективность и переносимость оригинального препарата «Аспирин Кардио» и его дженерика «Ацекардола» у больных артериальной гипертензией 1–2–ой степени

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, О.А. Литинская, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Сравнительное изучение дезагрегантной способности препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) – Ацекардола (ОАО «Синтез», Россия) и Аспирина кардио («Bayer AG», Германия) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2-ой степени с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. Исследование выполнено двойным слепым рандомизированным перекрестным методом у больных АГ 1-2-ой степени с показаниями к применению препаратов АСК. В исследование включено 32 пациента (12 мужчин и 20 женщин) в возрасте 59,4±14,4 лет. Пациентам последовательно назначали исследуемые препараты АСК в течение 4 нед каждый. Дезагрегантную эффективность препаратов АСК Ацекардол и Аспирин Кардио оценивали по влиянию на спонтанную и АДФ-индуцированную агрегационную способность тромбоцитов при каждом визите перед приемом и через 2 ч после приема препарата.

Результаты. Четырехнедельный прием обоих препаратов практически не оказывал влияния на спонтанную агрегацию и агрегацию, индуцированную низкими концентрациями АДФ (0,5 и 1,0 мкМ). Однако агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ в концентрации 2 мкМ, достоверно снижалась на фоне приема препаратов. При этом достоверных межгрупповых различий не отмечалось.

Заключение. Дженерический препарат АСК Ацекардол ОАО «Синтез» (Россия) и препарат Аспирин кардио «Bayer AG» (Германия) эквивалентны по дезагрегантному действию.

Ключевые слова: оригинальный препарат, дженерик, агрегация тромбоцитов, ацетилсалициловая кислота.

РФК 2008;1:19–24

Comparison of antiplatelet effect and safety of original drug «Aspirin Cardio» and generic«Acecardol» in patients with arterial hypertension 1–2 grade

N.A. Belolipetskiy, S.N. Tolpygina, O.A. Litinskaya, V.G. Belolipetskaya, S.Yu. Martsevich

State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To compare antiplatelet effect of two acetylsalicylic acid medicines, Acecardol ("Synthesis Co. Ltd", Russia) and Aspirin cardio («Bayer AG», Germany), in patients with arterial hypertension (AH) 1-2 stage with increased risk of cardiovascular events.

Material and methods. The study was double-blind, randomized, cross-over one. 32 hypertensive patients (12 men and 20 women) aged 59,4±14,4 y.o. were included in the study. They took investigated ASA medicines one after another during 4 weeks each. Antiplatelet efficacy of ASA medicines were estimated by effects on spontaneous and ADP-induced platelet aggregation at every visit.

Results. 4-week therapy with both ASA medicines did not have significant effects on spontaneous platelet aggregation and the aggregation induced with low ADP concentrations (0,5 and 1,0 μM). However platelet aggregation induced with ADP in concentration of 2 μM was significantly reduced by therapies. There were not significant inter-group differences.

Conclusion. ASA generic medicine Acecardol ("Synthesis Co.Ltd.", Russia) and original medicine Aspirin cardio («Bayer AG», Germany) are equivalent on antiplatelet effect.

Key words: original drug, generic drug, platelet aggregation, acetylsalicylic acid

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:19–24

Тромбообразование играет серезную роль в развитии и прогрессировании многих сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты многочисленных экспериментальных, патоморфологических и клинических исследований показали, что в основе прогрессирования атеросклероза и возникновения большинства его осложнений лежит разрыв атеросклеротической бляшки с формированием внутрисосудистого тромба (атеротромбоз) [1,2].

Различные клинические проявления атеротромбоза являются лидирующими причинами смертности населения в экономически развитых странах. По данным ВОЗ, в 2000 г доля смертей от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составила 52% в структуре общей смертности, превосходя онкологическую патологию (24%) и инфекционные заболевания (19%) [3].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и составляют основу артериального тромба. Таким образом, ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [4-7].

Одним из самых распространенных дезагрегантов является ацетилсалициловая кислота (АСК), причем для применения в кардиологической практике предпочтительнее форма в кишечнорастворимой оболочке. Механизм действия АСК связан с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественни-

ком тромбоксана А2, вызывающего агрегацию тромбоцитов.

АСК при приеме внутрь быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ Cmax в плазме крови при пероральном приеме покрытых кишечнорастворимой оболочкой лекарственных форм достигается через 2 – 4 ч после приема внутрь. Прием пищи замедляет абсорбцию, но не изменяет биодоступность. Связывание с белками плазмы составляет 75-90%. Период полувыведения – 15 – 20 мин после приема внутрь; 60-80% дозы выводится с мочой, остальное количество – через кишечник. У пациентов с нарушениями функции почек и лиц старческого возраста скорость выведения снижается [8].

В силу необходимости длительного приема с целью вторичной профилактики ССО стоимость лечения препаратами АСК, как и их безопасность, приобретает существенное значение. Большую безопасность в отношении развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта обеспечивает применение кишечнорастворимых форм АСК. Однако стоимость таких форм АСК существенно превосходит обычную. Облегчить финансовое бремя пациентов может более широкое использование менее дорогих дженерических лекарственных препаратов. В состав дженерика входят те же фармакологически активные вещества (субстанции), он выпускается в такой же дозировке и лекарственной форме. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20-25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке (по различным данным) составляет от 78 до 95%.

Главным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком – неполное соответствие по клинической эффективности, переносимости и фармацевтическим свойствам. Производители дженериков по своему техническому уровню очень неоднородны, соответственно, и вышеуказанные характеристики имеют широкую вариабельность. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в исследованиях биоэквивалентности и клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что препарат-дженерик по эффективности и безопасности соответствует оригинальному препарату [4]. В российской практике достаточно редко проводятся исследования, комплексно оценивающие клиническую эквивалентность под контролем концентрации, и даже просто сравнительные исследования клинического эффекта оригинального и дженерического препаратов. Эквивалентность дженерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Данные исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [10,11], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [12-14].

Оригинальный препарат АСК в кишечнорастворимой оболочке «Аспирин Кардио» давно известен и пользуется заслуженной популярностью. Недавно на российском рынке появился новый дженерический препарат АСК «Ацекардол», выпускаемый ОАО «Синтез».

Комплексное изучение клинической эквивалентности этих препаратов под контролем концентрации представляет значительный практический интерес, поскольку позволяет сравнить их фармакокинетику и клиническую эффективность, а также безопасность терапии «Аспирином Кардио» и «Ацекардолом».

Цель исследования - сравнительное изучение дезагрегантной способности препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) Ацекардола (ОАО «Синтез», Россия) и Аспирина кардио («Bayer AG», Германия) у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-ой степени с повышенным риском ССО.

Материал и методы

Исследование выполнено двойным слепым рандомизированным перекрестным методом у больных АГ 1-2-ой степени с показаниями к применению препаратов АСК. Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

В исследование было включено 32 пациента (12 мужчин и 20 женщин), основные антропометрические и демографические данные которых представлены в табл. 1. Все пациенты получали плановую антигипертензивную терапию: 56% (18 больных) – антагонисты кальция, 19% (6 больных) – бета-блокаторы, 25% (8 больных) – иАПФ в виде монотерапии или в сочетании с малыми дозами тиазидных диуретиков (12,5 мг гидохлортиазида) 25% (8 больных).

Таблица 1. Основные антропометрические и демографические данные пациентов, включенных в исследование (n=32)

Показатель	M±σ	min	max
Возраст, лет	59,4±14,4	40	68
Рост, см	169,2±7,5	156	186
Вес, кг	79,2±12,9	54	107
САД, мм рт.ст.	139,2±18,4	112	140
ДАД, мм рт.ст.	87,1±8,0	62	90

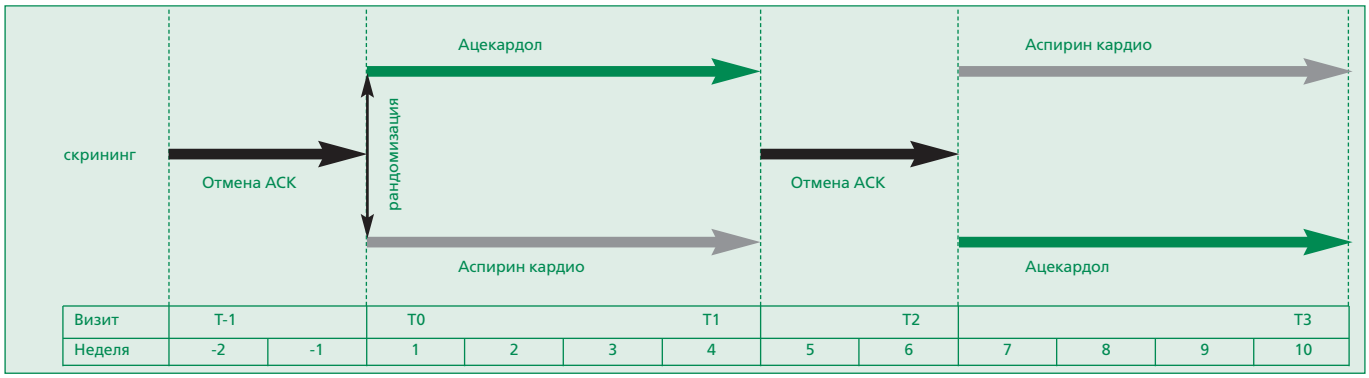


Рисунок 1. Схема проведения исследования

Критерии включения в исследование: возраст не менее 18 лет; наличие показаний к применению препаратов АСК (церебральный атеросклероз, ИБС, перенесенный инсульт и др.); для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции (в случае использования гормональных контрацептивов они должны быть отменены не менее чем за 2 месяца до начала исследования); наличие письменного согласия пациента на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования: тяжелая АГ (САД ⩾ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ⩾110 мм рт.ст.), не контролируемая приемом гипотензивных препаратов, вторичная АГ; наличие других серьезных сопутствующих заболеваний, требующих медикаментозного лечения в стационаре; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; нарушение функций почек и печени; геморрагический синдром; отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость; повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов; прием более чем 10 ед. алкоголя в неделю или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами; курение более 10 сигарет в день.

Изучаемые препараты

Международное непатентованное название: ацетилсалициловая кислота.

Препарат тестируемый: Ацекардол таблетки по 300 мг производства ОАО «Синтез», Россия.

Препарат сравнения: Аспирин кардио, таблетки по 300 мг производства фирмы «Bayer AG», Германия.

Последовательность назначения курсов тестируемого и референсного препарата для каждого больного определялась путем рандомизации.

Перед включением в исследование пациенту, соответствующему критериям отбора, предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, целях, задачах и методах исследования, после чего он подписывал Информированное согласие на участие в исследовании.

До начала исследования все пациенты проходили предварительное обследование (визит Т-1), включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС), регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ), анализ крови на ВИЧ, HBsAg, HCVAb, RW. По показаниям проводились дополнительные исследования (УЗИ, гастроскопия, дополнительные анализы и др.). За 2 нед до начала активного лечения у больных, принимающих антиагреганты, их отменяли («период отмывания»). Через 2 нед пациенту выдавался один из исследуемых препаратов согласно схеме рандомизации с рекомендацией принимать 1 таблетку утром в одно и то же время. Режим дозирования был выбран исходя из рекомендаций по применению препарата «Ацекардол». Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача (визит Т0). Непосредственно перед приемом отбирались пробы крови для определения агрегации тромбоцитов, измерялись АД и ЧСС. Агрегационную способность тромбоцитов оценивали по изменению светопропускающей способности образца крови при образовании агрегатов после 2 мин экспозиции. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в трех концентрациях (0,5, 1 и 2 мкМ). Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометре "Biola-220 LA". Через 2 ч после приема препарата снова отбирались пробы крови для определения агрегации тромбоцитов. Следующий визит (Т1) назначался через 4 нед, натощак, после 24 ± 1 ч после приема последней таблетки. При визите Т1 проводились те же исследования, что и при визите Т0. Через 14 дней после отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. Визиты в клинику (Т2 и Т3) и процедуры проводились по той же схеме.

АД измеряли в покое на двух руках в положении сидя после 15 мин отдыха трижды с интервалом между измерениями в 2-3 мин. Рассчитывали среднее значение САД и ДАД. АД измеряли с помощью прибора для измерения артериального давления производства Medi-Tech (США). ЧСС регистрировали в течение 1 мин.

Длительность исследования для каждого пациента

составила 12 нед: два курса активного лечения каждым препаратом продолжительностью 4 нед и два 2-недельных периода отмены антиагрегантной терапии перед началом каждого курса на фоне продолжающейся антигипертензивной терапии.

В табл. 2 представлены все процедуры, выполнявшиеся в процессе исследования.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакетов STATISTICA 6.0 с использованием стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.) и известных критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни). Методы параметрической статистики применяли, когда количество пациентов и правильность распределения позволяли это. Достоверными считались различия при $p<0,05$. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение среднего.

Результаты

В исследование включены 32 пациента, завершили исследование 30 пациентов, исключены из исследования – 2 (1 – из-за побочных эффектов, 1 – из-за нарушения протокола).

Влияние Ацекардола и Аспирина кардио на параметры гемодинамики

Четырехнедельный прием обоих препаратов не оказывал достоверного влияния на параметры гемодинамики (АД и ЧСС) у больных, получающих гипотензивную терапию, что согласуется с данными литературы (табл. 3). Снижение уровня АД через 2ч после приема очередной дозы препарата АСК обусловлено одновременным приемом стандартных гипотензивных средств и не связано с действием исследуемых препаратов.

Таблица 2. Расписание процедур по сравнительному исследованию препаратов Ацекардол (ОАО «Синтез», Россия) и Аспирин кардио («Bayer AG», Германия)

Процедура	Визиты				
	Т-1	Т0	Т1	Т2	Т3
Физикальный осмотр	♦	♦	♦	♦	♦
Клинический анализ мочи	♦				
Клинический анализ крови	♦				
Биохимический анализ крови	♦				
Анализ крови на ВИЧ	♦				
Анализ крови на RW	♦				
Анализ крови на Hbs, HCV	♦				
Агрегация тромбоцитов		♦♦	♦♦	♦♦	♦♦
Регистрация ЭКГ	♦		♦		♦
Измерение АД и ЧСС	♦	♦♦	♦♦	♦♦	♦♦
Гастроскопия	по показаниям				

Влияние Ацекардола и Аспирина кардио на агрегацию тромбоцитов

Четырехнедельный прием обоих препаратов практически не оказывал влияния на спонтанную агрегацию и агрегацию, индуцированную низкими концентрациями АДФ (0,5 и 1,0 мкМ). Однако агрегация тромбоцитов, индуцированная 2 мкМ АДФ, имитирующая острое состояние, на фоне приема обоих препаратов достоверно снижалась по сравнению с показателями до начала лечения (табл. 4). При этом достоверных межгрупповых различий не отмечалось. В графическом виде этот результат представлен на рис. 2.

В начале лечения также наблюдался выраженный дезагрегантный эффект обоих препаратов АСК в виде достоверного снижения спонтанной и индуцированной 2 мкМ АДФ агрегации тромбоцитов, наступавший через 2 ч после приема первой дозы препарата (табл. 5).

После 4-х нед приема Аспирина кардио на прежнем уровне оставался достигнутый дезагрегантный эффект, наступивший через 2 ч после приема первой дозы препарата. Дезагрегантное действие Ацекардола через 4 нед усиливалось; наблюдалось дополнительное снижение спонтанной и индуцированной 1 мкМ АДФ агрегации тромбоцитов, наблюдавшейся через 2 часа после приема очередной дозы препарата по сравнению с уровнем до его приема (см. табл. 5).

Анализ побочных эффектов

Побочные эффекты в виде боли в эпигастрии и эрозивного поражения слизистой желудка (по данным гастроскопии) наблюдались у 1-й пациентки при приеме Ацекардола, что потребовало ее исключения из исследования. В анамнезе данная больная имела гастродуоденит.

Фармакоэкономический анализ

При сравнении затрат с учетом клинической эквивалентности одинаковой дозы (300 мг) обоих препаратов установлено, что 1 месяц приема препарата при равной безопасности обходится пациентам в 92 руб.

Таблица 3. Средние значения АД и ЧСС на фоне терапии Ацекардолом и Аспирином кардио, $M\pm\sigma$ (n=30)

Показатель, мм рт.ст. или уд./мин	Ацекардол		Аспирин кардио	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
САД[a]	138,4±16,1	136,8±14,5	138,0±14,2	135,7±11,8
ДАД[a]	86,3±8,8	85,0±9,5	87,2±11,4	84,3±7,2
САД[b]	132,0±4,5*	130,5±11,4*	134,3±11,4*	132,7±11,8*
ДАД[b]	85,2±6,7*	82,0±9,5*	85,3±8,1	83,3±7,2
ЧСС[a]	71,3±11,3	69,7±12,2	72,0±11,3	70,1±9,9

a- уровень до очередного приема препарата;
b- через 2 ч после приема;
*- достоверность различий по сравнению с уровнем до приема исследуемого препарата.

Таблица 4. Влияние Ацекардола и Аспирина кардио на агрегацию тромбоцитов у больных до приема очередной дозы препарата (n=30)

Показатель		Ацекардол		Аспирин кардио	
		Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
Спонтанная агрегация (R на 2')		1,31±0,4	1,31±0,34	1,39±0,44	1,37±0,38
Индуцированная агрегация (max светопропускание на 2', %)	0,5 мкМ АДФ	2,21±0,8	2,16±0,97	2,4±0,75	2,16±0,83
	1 мкМ АДФ	20,1±17,4	15,1±10,8	23,1±17,1	16,9±14,2
	2 мкМ АДФ	37,5±19,4	28,9±17,4*	44±19,1	30±16,7**

* - p<0,05, ** - p<0,001 - в сравнении с исходным значением до начала лечения

Таблица 5. Влияние Ацекардола и Аспирина кардио на агрегацию тромбоцитов у больных через 2 часа после приема очередной дозы препарата (n=30)

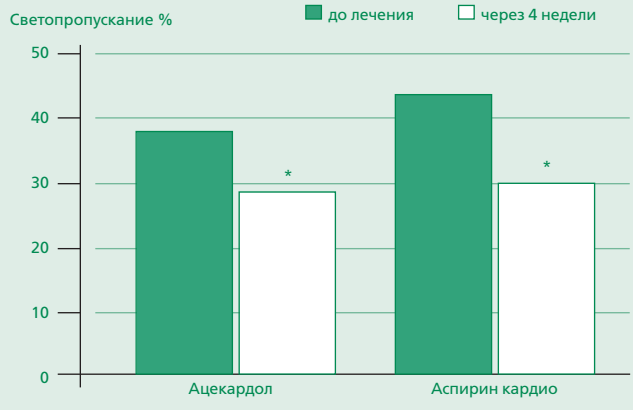
Показатель		Ацекардол		Аспирин кардио	
		Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
Спонтанная агрегация (R на 2')		1,21±0,28*	1,19±0,23*	1,21±0,27*	1,33±0,34
Индуцированная агрегация (max светопропускание на 2', %)	0,5 мкМ АДФ	2,06±0,72	1,89±0,74	2,11±0,7	2,22±0,79
	1 мкМ АДФ	15,7±13,7	12,1±7,9**	16,6±13,8	15,6±11,5
	2 мкМ АДФ	28,4±17,4*	23,7±10,1	29,7±17,2**	29,3±11,8**

* - p<0,05, ** - p<0,001 - в сравнении с исходным значением до начала лечения

для Ацекардола и 210 руб. для Аспирина кардио (больше, чем в 2,28 раза). Средняя цена препарата рассчитывалась на основании цен на препарат в аптечной сети г. Москвы, указанных на сайте www.farmpoisk.ru на 23.01.2008. В расчет не включались затраты на диагностику и лечение развившегося нежелательного явления, связанного с приемом исследуемого препарата (гастродуоденит).

Обсуждение

Результаты нашего исследования, в целом, соответствуют литературным данным об эффективности и безопасности применения препаратов АСК у пациентов высокого риска ССО с целью вторичной профилактики. Достоверное снижение агрегационной способности тромбоцитов через 2 ч после приема кишечно-растворимой формы АСК подтверждает заявленную для данной формы выпуска терапевтическую эффективность. Наблюдавшееся после 4-х нед терапии достоверное торможение индуцированной высокими дозами АДФ агрегации тромбоцитов до приема очередной дозы свидетельствует о достижении стабильного антиагрегантного эффекта, достаточного для подавления агрегации тромбоцитов, характерной для острых ситуаций, угрожающих развитием атеротромбоза, что соответствует литературным данным [15-20]. Отсутствие достоверных различий во влиянии исследуемых препаратов на спонтанную и АТФ индуцированную агрегацию тромбоцитов свидетельствует об эквивалентности их антитромботического действия, а также о высоком качестве производства дженерического препарата АСК. Наличие дополнительного снижения спонтанной и индуцированной средними дозами АТФ агрегации тромбоцитов на фоне 4-х недель приема Ацекардола, может оказаться потенциально полезным в плане эффективности вторичной профилактики ССО у пациентов высокого риска атеротромботических осложнений. Однако следует иметь в виду, что данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов, а длительность лечения ограничивалась четырьмя неделями для каждого препарата.



(* - p<0,05, ** - p<0,001 в сравнении с исходным значением до начала активного лечения, n=30).

Рисунок 2. Влияние Ацекардола и Аспирина кардио на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 2 мкМ АДФ, у больных до приема очередной дозы препарата

АГ часто рассматривается как противопоказание к приему АСК, так как они могут повышать риск церебральных кровотечений. С другой стороны, основной причиной смерти больных АГ являются атеротромботические осложнения – инсульт и инфаркт миокарда. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных АГ в условиях подобранной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития инфаркта миокарда без повышения риска развития геморрагического инсульта [21]. При мета-

анализе 142-х клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 000 пациентов, страдавших и не страдавших АГ, оказалось, что антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо приводит к достоверному снижению общей смертности, а также риска нефатального инфаркта миокарда и инсульта и суммарного риска основных ССО. В подгруппе больных с АГ (29 исследований; n=10600) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов. Если у всех пациентов, включенных в мета-анализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД – 4,1%. Таким образом, АГ является лишним доводом в пользу назначения аспирина с целью длительной вторичной профилактики ССО. В нашем исследовании не было выявлено влияния 4-недельного приема средних терапевтических доз АСК на уровень АД, что свидетельствует о безопасности применения препаратов данной группы у пациентов АГ, получающих плановую антигипертензивную терапию. В Европейских рекомендациях по артериальной гипертонии указано, что всем пациентам с АГ, имеющим повышенный риск ССО, следует назначать низкие дозы АСК при отсутствии противопоказаний и адекватном контроле АД (ДАД ⩽ 90 мм рт.ст.) [22].

Наиболее частой причиной прекращения приема АСК в повседневной практике является развитие побочных эффектов, связанных с воздействием на желудочно–кишечный тракт (ЖКТ). Следует лишь отметить, что, по данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны, прежде всего, с дозой препарата. Так, согласно проведенному мета-анализу 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30-81 мг/сут) дозы АСК – менее 1%, средние (100-200 мг/сут) – 1,56% и высокие (283-1300 мг/сут) – более 5% [23]. Частота развития диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога) колеблется от 5,2% до 40%. В нашем исследовании диспепсия с развитием эрозивного гастрита наблюдалась у одной пациентки из 32 (3%), имевшей отягощенный анамнез по заболеванию ЖКТ, что не превышает обычной частоты нежелательных явлений для данной дозы АСК.

Заключение

Дженерический препарат АСК Ацекардол ОАО «Синтез» (Россия) и препарат Аспирин кардио «Bayer AG» (Германия) эквивалентны по дезагрегантному действию. Ацекардол может быть рекомендован в качестве антиагрегантного средства у пациентов с повышенным риском ССО.

Литература

1. Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. РМЖ 2003;11(19):1102-6
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилакт 2004; приложение 2:1-20
3. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP–Angina Treatment Pattern). Кардиология 2003;(5):9-15
4. Simoons M.L. Cardio-vascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24(1):8–12.
5. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl.): 513S-548S.
6. Tran H., Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. JAMA 2004;292(15):1867-74.
7. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Вторичная профилактика хронической ишемической болезни сердца. Лечащий врач 2004;(7):66–70.
8. Ross-Lee LM, Elms MJ, Cham BE, et al. Plasma levels of aspirin following effervescent and enteric coated tablets, and their effect on platelet function. Eur J Clin Pharmacol 1982;23(6):545-51.
9. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилока ретарда и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Рационал Фармакотер Кардиол 2005;(3):35-40.
10. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003;(3):103-8.
11. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Росс кардиол журн 2004;(4):53-6.
12. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность дженериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-5.
13. Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993;13(4):359-68.
14. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. Рационал Фармакотер Кардиол 2005;(3):29-34.
15. Руда М.Я., редактор. Антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика. М.: Медицина; 1998
16. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. In: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Br Med J 1994;308:81-106.
17. Cham BE, Ross-Lee L, Bochner F, Imhoff DM. Measurement and pharmacokinetics of acetylsalicylic acid by a novel high performance liquid chromatographic assay. Ther Drug Monit 1980;2:365–72.
18. Dubovska, D., Piotrovskij V. K., Gajdos M., et al. Pharmacokinetics of acetylsalicylic acid and its metabolites at low doses: a compartmental modeling. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1995; 17(1):67-77.
19. Edgar B, Bogentoft C, Lagerstrom PO. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. Biopharm Drug Dispos 1984;5(3):251-60.
20. Cerletti C, Dell'Elba G, Manarini S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences between two low dosages of aspirin may affect therapeutic outcomes. Clin Pharmacokinet 2003;42(12):1059-70.
21. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1988; 351:1755-62.
22. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25(9):1751-62.
23. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, 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.