

# Антиагрегантная терапия: альтернатива есть всегда

Современную стратегию ведения больных атеросклерозом и ишемической болезнью сердца невозможно представить без проведения долговременной антитромботической терапии антиагрегантными препаратами. Основным показанием к применению антиагрегантов является вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Золотым стандартом лекарственной профилактики ишемических исходов является назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК), доказавшей свою эффективность у данной категории больных; поэтому эффективность и переносимость всех появившихся после АСК антитромбоцитарных препаратов должны сравниваться с аналогичными характеристиками АСК в достаточных по мощности рандомизированных сравнительных исследованиях. Одним из претендентов, успешно выдержавшим все испытания, стал трифлузал – антиагрегант, доказавший сопоставимую с аспирином эффективность и лучшую, чем у аспирина, переносимость в нескольких различных по мощности рандомизированных клинических исследованиях с участием больных группы высокого кардиоваскулярного риска.

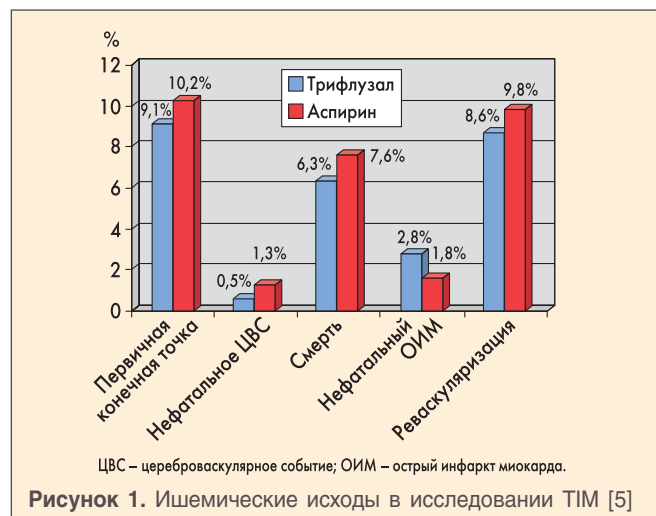
## Механизм действия трифлузала

Несмотря на некоторое структурное сходство с молекулой ацетилсалициловой кислоты, механизмы действия трифлузала во многом отличаются от АСК. Трифлузал и его активный метаболит 2-гидрокси-4-(трифторметил) бензойная кислота (НТВ) необратимо ацетируют циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), ингибируя тем самым биосинтез тромбоксана [1, 2]. Трифлузал и НТВ более мощно, чем АСК, стимулируют NO-синтазу, повышая синтез NO в различных клеточных линиях, включая моноциты и нейтрофилы, что способствует повышению выраженности антиагрегантного эффекта [1, 3]. Кроме того, трифлузал ингибирует тромбоцитарную фосфодиэстеразу, повышая уровни ц-АМФ и ц-ГМФ, что способствует ингибированию агрегации тромбоцитов через блокаду внутритромбоцитарной мобилизации кальция [4]. Оказывая избирательное влияние на тромбоцитарную ЦОГ-1, трифлузал в отличие от АСК не влияет на эндотелиальный синтез простациклина [1].

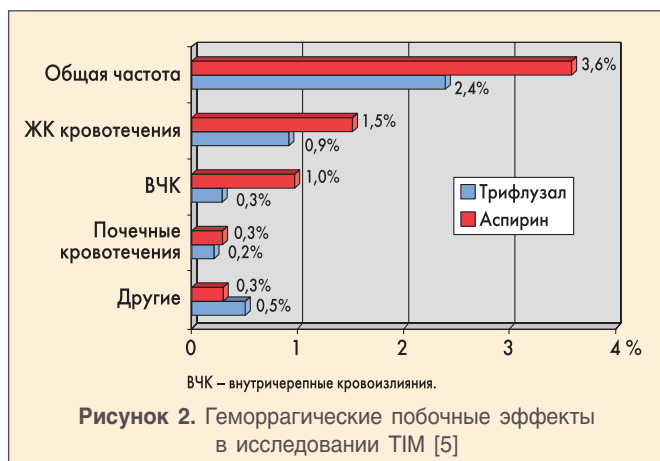
## Трифлузал, инфаркт миокарда и ишемический инсульт

Рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование TIM (Triflusal in Myocardial Infarction) [5] имело целью сравнение эффективности и переносимости трифлузала и аспирина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов,

перенесших острый ИМ. Критериями включения пациентов в исследование стали: 1) подъем сегмента *ST* >1 мм в 2 отведениях от конечностей или в более чем 2 соседних грудных отведениях или зубец *Q* длительностью более 0,04 сек или превышающий 25% ширины комплекса *QRS* хотя бы на одной из электрокардиограмм, зарегистрированной в течение первых 24 ч от появления симптомов ИМ, и 2) повышение плазменного уровня креатинфосфокиназы по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в течение первых 24 ч от начала симптомов ИМ. В исследовании приняли участие 2275 пациентов, которые были рандомизированы на прием трифлузала в дозе 600 мг/сут (n=1056) или аспирина в дозе 300 мг/сут (n=1068) в течение 35 дней. Антиагрегантная терапия начиналась в течение 24 ч после развития симптомов ИМ, исходные характеристики групп были сопоставимыми. Первичной конечной точкой исследования была комбинация смерти, нефатального острого ИМ и нефатального цереброваскулярного события. Вторичными конечными точками стали частота смертельных исходов, нефатального повторного ИМ, нефатального цереброваскулярного события и urgentной реваскуляризации в течение первых 35 дней после острого ИМ. Помимо эффективности препаратов оценивались их переносимость и безопасность с акцентом на геморрагические события, (крупные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния (ВЧК)). Первичная комбинированная конечная точка исследования была достигнута в 9,06% случаев в группе трифлузала и 10,15% случаев в группе пациентов, получавших аспирин (отношение рисков (ОР) 0,882; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,634-1,227; p=0,582), риск нефатальных цереброваскулярных событий был значительно ниже в группе трифлузала (0,48 vs 1,31% в группе аспирина (ОР 0,364; 95% ДИ 0,146-0,908; p=0,030)) (рис. 1).



Значительная разница между группами в отношении риска смерти, нефатального ИМ или реваскуляризации отсутствовала. Общая частота побочных эффектов терапии была сопоставимой между группами, однако частота геморрагических событий, в том числе ВЧК, была ниже в группе трифлузала (рис. 2).



Важные данные были получены в анализе результатов исследования TIM по подгруппам, оценивавшим частоту мозговых событий у включенных в исследование пациентов, получавших помимо антиагрегантов фибринолитическую терапию с использованием r-tPA (рекомбинантного тканевого плазминогена) [6]. Так, частота возникновения инсульта была значительно ниже при использовании комбинации r-tPA + трифлузал, чем у пациентов, получивших комбинацию r-tPA + аспирин (0,5 vs 2,3% соответственно;  $p=0,03$ ), что объясняется снижением частоты геморрагического инсульта в группе трифлузала по сравнению с группой аспирина (0 vs 1,6% соответственно;  $p=0,01$ ).

Анализ по подгруппам также показал, что у пациентов, получавших терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), применение трифлузала, в отличие от терапии аспирином, благоприятным образом влияло на частоту достижения первичной конечной точки (7,7 vs 11,3%), частоту нефатального повторного ИМ (1,4 vs 3,1%) и риск смерти (6,7 vs 7,6%) [7]. Вероятно, эти различия были связаны с антагонистическими взаимоотношениями аспирина с ИАПФ, основанными на разнонаправленном влиянии этих препаратов на синтез простагландина и оказывающими негативное влияние на способность ИАПФ повышать выживаемость пациентов с ИМ.

Вторым крупным сравнительным исследованием трифлузала стало рандомизированное двойное слепое многоцентровое клиническое исследование TACIP (Triflusal versus Aspirin in Cerebral Infarction Prevention) [8] с участием 2170 пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА, рандомизированных на прием трифлузала в дозе 600 мг/сут или аспирина в дозе 325 мг/сут. Продолжительность антиагрегантной терапии составила в среднем 24 месяца, первичная конечная точка исследования – комбинация сосудистой смерти, нефатального ишемического инсульта или нефатального острого ИМ. В этом исследовании не

было обнаружено различия в частоте достижения первичной конечной точки между группами трифлузала и аспирина (13,3 vs 12,9%, ОР 1,03; 95% ДИ 0,80-1,33,  $p=0,87$ ), однако отмечалось значительное различие в частоте крупных кровотечений (1,2 vs 2,9% соответственно; ОР 0,42; 95% ДИ 0,22-0,81;  $p=0,006$ ), совокупной частоте крупных кровотечений и ВЧК (1,9 vs 4,0% соответственно; ОР 0,48; 95% ДИ 0,28-0,82;  $p=0,004$ ), общей частоте кровотечений (16,7 vs 25,2% соответственно; ОР 0,76; 95% ДИ 0,67-0,86;  $p<0,001$ ) (рис. 3).



В третьей крупной программе по исследованию трифлузала – многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании TAPIRSS (Triflusal versus Aspirin for Prevention of Infarction: a Randomized Stroke Study) с участием 431 пациента в возрасте старше 40 лет с ТИА или неинвалидирующим ишемическим инсультом – пациенты получали терапию трифлузалом в дозе 600 мг/сут или аспирином в дозе 325 мг/сут в течение в среднем 586 дней. Первичной конечной точкой исследования стала комбинация сосудистой смерти, нефатального ишемического инсульта, нефатального ИМ и крупных кровотечений. Вторичными исходами были отдельно взятые состояния, вошедшие в комбинированную первичную конечную точку, а также незначительные кровотечения, невазкулярная смерть и системная тромбоэмболия. Статистически значимых различий в частоте достижения первичных и вторичных конечных точек между исследуемыми группами в TAPIRSS не наблюдалось, несмотря на то, что в группу трифлузала было включено значительно большее число пациентов с прогностически неблагоприятным (в плане рецидивов) нелакунарным инсультом в бассейне крупных мозговых артерий. К тому же общая частота кровотечений (2,8 vs 8,3%;  $p=0,013$ ) и общее число желудочно-кишечных кровотечений (0,9 vs 4,2%;  $p=0,062$ ) были значительно ниже в группе трифлузала, чем в группе аспирина [9].

Принимая во внимание данные из исследований TACIP и TAPIRSS, в которых частота достижения первичной конечной точки была сопоставимой в группах аспирина и трифлузала, нельзя не отметить результаты еще одного,

несколько меньшего по мощности исследования, в котором прием трифлузала в дозе 900 мг/сут сопровождался значимым снижением частоты достижения первичной конечной точки, включавшей сосудистую смерть, нефатальный инсульт и ишемическую кардиопатию, по сравнению с приемом аспирина в дозе 330 мг/сут (19,8 vs 28,8% соответственно, ОР 0,61, 95% ДИ 0,3-2,01) среди пациентов с ангиографически подтвержденным каротидным стенозом (>70%). Частота геморрагических осложнений и в этом исследовании была значительно меньшей в группе трифлузала (2,8 vs 10,8% в группе аспирина,  $p < 0,05$ ) [10].

Недавно были опубликованы данные мета-анализа эффективности и надежности трифлузала и аспирина у пациентов с инсультом или ТИА или острым ИМ [11], включившего результаты пяти крупных исследований (в четырех из них приняли участие пациенты с ишемическим инсультом или ТИА [8-10, 12], в одном – с острым ИМ [5]). Данный мета-анализ показал, что трифлузал не уступает аспирину в отношении первичных исходов (нефатального острого ИМ, нефатальных ишемических или геморрагических инсультов или сосудистой смерти) (ОР 1,04; 95% ДИ 0,87-1,23), в большей степени, чем аспирин, способствуя предупреждению фатального ишемического инсульта (ОР 2,71; 95% ДИ 1,12-6,55), фатального или нефатального геморрагического инсульта (ОР 2,1; 95% ДИ 1,15-4,04) и нефатального геморрагического инсульта (ОР 2,83; 95% ДИ 1,20-6,68). Среди пациентов, принимавших аспирин, отмечалось большее число серьезных побочных эффектов, связанных с приемом медикаментов (ОР 1,36; 95% ДИ 1,04-1,78). Трифлузал был более безопасен, чем аспирин, с точки зрения частоты развития геморрагических осложнений в целом (ОР 1,73; 95% ДИ 1,44-2,08), развития ВЧК или крупных кровотечений (ОР 2,34; 95% ДИ 1,58-3,46), развития незначительных кровотечений (ОР 1,60; 95% ДИ 1,31-1,95) и желудочно-кишечных кровотечений (ОР; 1,83; 95% ДИ 1,35-2,48) (рис. 4). Количество пациентов с негеморрагическими желудочно-кишечными побочными событиями (прежде всего – диспепсиями) было ниже в группе аспирина (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75-0,95).



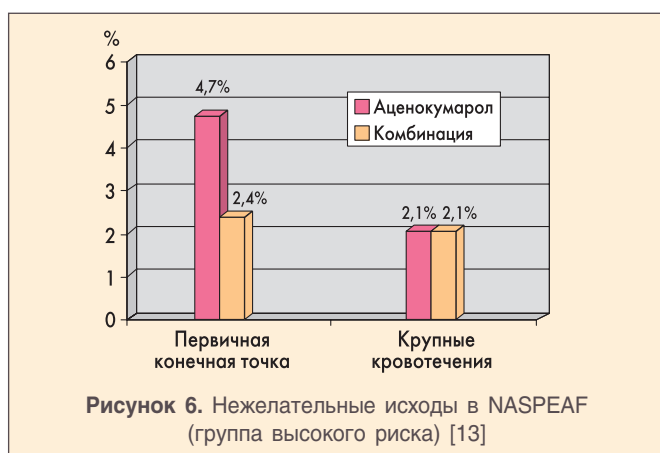
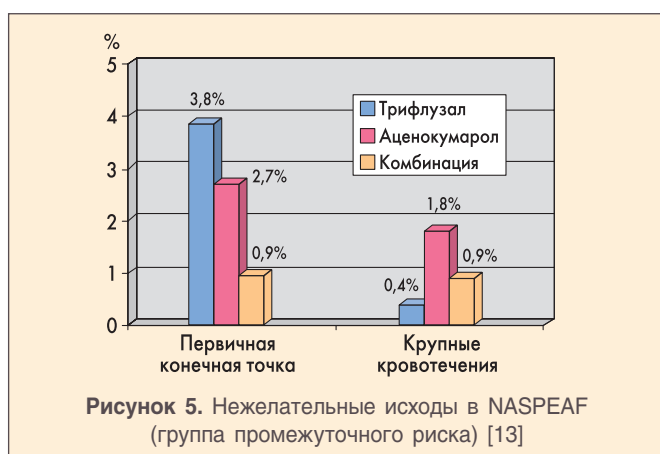
Сочетание доказанных для трифлузала высокой антиагрегантной активности (сопоставимой с активностью

аспирина) и низкой частоты геморрагических осложнений можно объяснить особенностями механизма действия препарата. Вызываемое трифлузалом ингибирование ЦОГ и последующее высвобождение тромбоспандина В<sub>2</sub> происходит в 10 раз менее активно, чем на фоне терапии аспирином, что, однако, с лихвой компенсируется дополнительными эффектами трифлузала – ингибированием фосфодиэстеразы и высвобождением оксида азота, обеспечивающими препарату достаточную антитромбоцитарную активность без нарушения гемостатической функции тромбоцитов.

### Трифлузал и фибрилляция предсердий

Способность трифлузала, будучи назначенным в комбинации с антикоагулянтом, дополнительно снижать риск тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) была изучена в крупном рандомизированном проспективном многоцентровом клиническом исследовании NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation) [13]. Целью исследования было сравнение эффективности и переносимости комбинации трифлузала и перорального антикоагулянта с аналогичными характеристиками стандартной пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической или документированной пароксизмальной ФП (n=1209, возраст пациентов >60 лет). В зависимости от уровня риска развития тромбоэмболических событий пациенты были разделены на две группы – высокого (пациенты с клапанной ФП и с историей тромбоэмболизма и пациенты с митральным стенозом) и промежуточного риска. Пациенты из группы промежуточного риска были рандомизированы на одну из трех лечебных стратегий: 1) пероральная антикоагулянтная терапия аценокумаролом (целевое МНО 2,0-3,0); 2) терапия трифлузалом в дозе 600 мг/сут; 3) комбинированная терапия трифлузалом и аценокумаролом (целевое МНО 1,25- 2,0). В группе пациентов высокого риска применялись только первая и третья стратегии лечения: монотерапия аценокумаролом (МНО 2,0-3,0) и комбинированная антитромботическая терапия (МНО 1,4-2,4). Клинический контроль проводился каждые 6 месяцев в течение всего периода лечения (средняя продолжительность терапии – 2,76 года). Первичной конечной точкой исследования была назначена комбинация сосудистой смерти, ТИА, нефатального инсульта и системной тромбоэмболии. Вторичными конечными точками стали крупные кровотечения (требующие госпитализации, гемограммфузии или оперативного лечения), острый ИМ, несосудистая смерть и нетяжелые кровотечения. По окончании исследования частота достижения первичной конечной точки была ниже на фоне приема комбинированной терапии по сравнению с монотерапией аценокумаролом как в группе промежуточного (0,92 vs 2,7%, ОР 0,33; 95% ДИ 0,12-0,91;  $p=0,02$ ), так и высокого риска (2,44 vs 4,7%, ОР 0,51; 95% ДИ 0,27-0,96;  $p=0,03$ ) (рис. 5, 6). В группе промежуточного риска количество первичных исходов было ниже при комбинированном лечении (аценокумарол + трифлузал), чем при антиагрегантной монотерапии трифлузалом (ОР 0,24; 95%

ДИ 0,09-0,64;  $p=0,001$ ). К другим преимуществам комбинированной терапии относились: меньшее число тромбоэмболических инсультов или ТИА по сравнению с антиагрегантным лечением (ОР 0,21; 95% ДИ 0,06-0,74;  $p=0,01$ ), меньшая частота сосудистой смерти по сравнению с антикоагулянтной монотерапией (0,37 vs 1,98 на 100 человек в год соответственно,  $p=0,01$ ); относительное 61% снижение общей частоты нежелательных исходов, включающих сочетание первичной конечной точки и крупных кровотечений по сравнению с антиагрегантной (ОР 0,39; 95% ДИ 0,17-0,87;  $p=0,02$ ) или антикоагулянтной терапией (ОР 0,38; 95% ДИ 0,17-0,87;  $p=0,02$ ). Частота крупных кровотечений была ниже в группе комбинированного лечения, однако разница не достигла статистической значимости. При комбинированном лечении средний уровень МНО в обеих группах был более низким, чем в ветви антикоагулянтной терапии (1,93 vs 2,47 соответственно,  $p<0,001$ ).



В анализе результатов исследования NASPEAF по подгруппам было обнаружено, что у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет комбинированная антитромботическая терапия снижает риск сердечно-сосудистых событий по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией (ОР 0,33; 95% ДИ 0,13-0,83;  $p=0,012$ ) [14].

Таким образом, исследование NASPEAF впервые показало, что добавление трифлузала к стандартной антикоагулянтной терапии при ФП с целью снижения МНО

значительно снижает риск сосудистых событий, не повышая риск развития геморрагических осложнений. Исследованные ранее комбинации антикоагулянтов и антиагрегантов (варфарина и аспирина) подобными возможностями не обладали [15-17]. Важность испытания NASPEAF была подчеркнута руководством NICE (2006) по ведению ФП, в котором результатам испытания NASPEAF был присвоен уровень доказательства 1+ [18].

Влияние трифлузала на риск развития тромбоэмболии изучалось еще в одном рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании ( $n=200$ ), сравнивавшем эффективность и надежность трифлузала (600 мг/сут) и аценокумарола (целевой МНО 2,0-3,0), назначаемых для первичной профилактики тромбоэмболии в раннем послеоперационном периоде после биопротезирования сердечного клапана [19]. Первичной конечной точкой исследования была назначена комбинация тромбоэмболии, кровотечений (любые крупные внутренние или внешние кровотечения, приводящие к смерти, госпитализации или инвалидности или необходимость в трансфузии) и смерти, связанной с клапанной патологией. Первичная конечная точка чаще регистрировалась в группе аценокумарола по сравнению с группой трифлузала (11 vs 9,4%,  $p=0,79$ ). Частота геморрагических осложнений составила 10 vs 3,1% в группах аценокумарола и трифлузала соответственно ( $p=0,048$ ). Следует отметить, что в более ранних исследованиях, сравнивавших аспирин с антикоагулянтной терапией после биопротезирования аортального клапана, различия между эффективностью препаратов выявлено не было [20].

#### Плейотропные эффекты трифлузала

Важной особенностью трифлузала, выгодно отличающей его от классических антиагрегантов, является наличие ряда плейотропных эффектов, еще более расширяющих поле для применения препарата.

#### Трифлузал и нейропротекция

В нескольких экспериментальных и небольших клинических исследованиях изучалось влияние трифлузала на естественную историю развития ишемического инсульта и болезни Альцгеймера, в частности – на способность препарата модулировать воспалительный ответ клеток головного мозга, ограничивая тем самым зону повреждения. Так, на модели ишемии головного мозга у крыс было показано уменьшение размера зоны мозгового инфаркта и выраженности неврологических нарушений на фоне приема трифлузала по сравнению с контрольной группой [21]. В пилотном клиническом исследовании с участием 30 пациентов с острым ишемическим инсультом у трифлузала была обнаружена нехарактерная для аспирина коррелирующая с неврологическими исходами способность воздействовать на экспрессию интерлейкина-6 (биомаркера нейровоспаления) и хемокинов MIP-1 и MCP-1, через которую, возможно, и реализуется нейропротекторный эффект препарата [22]. Кроме того, трифлузал блокирует активацию

ядерного транскрипционного фактора NF-κB, ингибируя экспрессию сосудистых и нейрональных воспалительных маркеров и адгезию молекул, активируемых этим фактором, что усиливает нейрональную защиту [23].

#### **Трифлузал, углеводный обмен и сахарный диабет**

Поскольку сахарный диабет (СД) очень часто сопутствует кардиоваскулярной патологии, очень важно, чтобы препараты, назначаемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, как минимум не ухудшали углеводный обмен и течение СД, как максимум – оказывали благоприятное воздействие на эти параметры. До настоящего времени данные о влиянии антиагрегантных препаратов на толерантность к глюкозе были недостаточными и противоречивыми. Многообещающая информация на эту тему была получена из двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования влияния трифлузала на чувствительность к инсулину и его секрецию у здоровых людей с ожирением. В этом исследовании препарат, не оказывая заметного влияния на чувствительность тканей к инсулину, повышал секрецию гормона и способствовал снижению уровня тощачковой гликемии. Предполагается, что этот эффект реализуется благодаря непосредственному влиянию препарата на β-клетки островков Лангерганса [24].

Влияние трифлузала на динамику изменений со стороны глазного дна при СД изучалось в одном небольшом исследовании с участием 17 пациентов с инсулинозависимым СД, осложненным развитием диабетической ретинопатии. В этом исследовании девять пациентов в течение 2 лет получали терапию трифлузалом, остальные восемь вошли в группу контроля. По окончании 2-летнего периода были отмечены значительные отличия между группами в отношении состояния глазного дна: в контрольной группе отмечалось увеличение степени утечки флюоресцеина при проведении флюоресцентной ангиографии глазного дна и рост числа микроаневризм, тогда как в группе трифлузала выраженность обоих параметров была заметно снижена, что указывает на возможное положительное влияние препарата на течение диабетической ретинопатии [25].

Еще в одном небольшом исследовании оценивалось влияние трифлузала на состояние почечной гемодинамики у нормотензивных пациентов с СД 1 типа и микроальбуминурией. 5-дневный прием трифлузала в дозе 900 мг/сут привел к значительному снижению выраженности микроальбуминурии ( $59 \pm 25$  vs  $33 \pm 22$  мкг/мин,  $p < 0,01$ ), увеличению тока плазмы в почках ( $648 \pm 119$  vs  $722 \pm$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) и снижению фракции фильтрации ( $0,24 \pm 0,04$  vs  $0,20 \pm 0,03$ ,  $p < 0,01$ ). Терапия трифлузалом сопровождалась значительным снижением плазменной и мочевой концентраций тромбоксана В<sub>2</sub>. Метаболические показатели и уровень артериального давления в течение исследования оставались без изменений. Авторы исследования пришли к выводу, что антиагрегантная терапия трифлузалом может уменьшить выраженность микроальбуминурии у больных

СД, возможно, посредством снижения трансгломерулярного гидравлического давления через вазодилатацию эфферентных артериол, связанную с ингибированием почечного синтеза тромбоксана [26].

#### **Трифлузал и непереносимость аспирина**

Несмотря на доказанную эффективность аспирина в предотвращении серьезных сосудистых осложнений, существует группа пациентов, применение у которых данного антиагреганта невозможно из-за связанного с терапией аспирином обострения аллергических заболеваний, прежде всего – бронхиальной астмы. Этот крайне нежелательный эффект аспирина ассоциируется с его ролью неселективного ингибитора ЦОГ. Трифлузал, воздействуя преимущественно на тромбоцитарную ЦОГ, не усугубляет течения заболеваний органов дыхательной системы, связанных с непереносимостью аспирина, что и было показано в небольшом исследовании с участием 26 больных с аспириновой астмой. Все пациенты получили по три возрастающие дозы трифлузала с интервалом в одну неделю. На фоне лечения у участников контролировались общие симптомы, состояние кожных покровов, симптомы со стороны органов дыхания, а также функция легких. Ни один из этих показателей не претерпел ни малейшего изменения в течение всего периода наблюдения, что указывает на возможность применения трифлузала как альтернативы аспирину в условиях непереносимости последнего [27].

#### **Заключение**

Таким образом, на сегодняшний день собрано достаточное количество доказательных данных, демонстрирующих высокую антитромбоцитарную активность трифлузала, сопровождающуюся благоприятным профилем безопасности, прежде всего в отношении развития тяжелых геморрагических осложнений. Эмпирические данные и результаты крупных исследований позволяют определить следующие случаи, в которых на данный момент трифлузал может использоваться в качестве альтернативы аспирину [28]:

- у пожилых пациентов с высоким риском развития кровотечений, связанных с приемом аспирина, и у пациентов, уже перенесших кровотечение на фоне терапии аспирином;
- при необходимости назначать комбинированную антиагрегантно-антикоагулянтную терапию, например, у пациентов с хронической или пароксизмальной формой ФП (в том числе пациентам высокого риска с предшествующими эмболическими событиями);
- при необходимости комбинировать антитромбоцитарную терапию с фибринолизом или терапией ИАПФ;
- при рефрактерности или непереносимости аспирина;
- у пациентов с сопутствующим СД, и больных, перенесших цереброваскулярные эпизоды (как препарат с доказанными плейотропными эффектами полезными при данных состояниях) (рекомендация ESO, класс I, уровень доказательности A) [29].

Уровень связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) инвалидизации и смертности населения современной Украины высок как никогда. Причиной тому служат многие объективные и субъективные факторы, в том числе недостаточные усилия по проведению первичной и вторичной профилактики ССЗ. Кроме воздействия на основные модифицируемые факторы риска ССЗ, существует потребность и в проведении различного объема фармакологических вмешательств. В этой связи использование антитромбоцитарной терапии (АТТ) является краеугольным камнем в предупреждении прогрессирования ССЗ и развития их осложнений. Традиционно в качестве препарата выбора, используемого с указанной целью, рассматривают ацетилсалициловую кислоту (АСК). Несмотря на более чем 100-летний опыт ее применения, она по-прежнему является «золотым» стандартом по критерию стоимость/эффективность. Однако в клинической практике зачастую возникают ситуации, связанные с непереносимостью АСК или высоким риском развития кровотечений. Поэтому появление в арсенале практикующего врача препарата, близкого по химической структуре к АСК, но обладающего более выраженным влиянием на обмен оксида азота и систему циклических монофосфатов, а также вызывающего меньшую частоту кровотечений, является своевременным и однозначно, востребованным. Именно эти характеристики присущи новому антиагрегантному средству трифлузалу, недавно появившемуся в Украине. Ряд рандомизированных контролируемых клинических исследований подтвердили сопоставимость клинической эффективности трифлузала и АСК у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку. При этом на фоне трифлузала отмечена меньшая частота кровотечений различной локализации.

Отдельно стоит вопрос о возможности комбинированного использования трифлузала с пероральными непрямыми антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Согласно современным рекомендациям у больных ФП неклапанной этиологии промежуточного и высокого риска развития тромбоэмболических событий необходимо использовать антагонист витамина К под контролем международного нормализационного индекса (МНО)



**Александр Николаевич  
ПАРХОМЕНКО**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

в пределах 2,0-3,0 без одновременного назначения АСК. Однако существует ряд клинических ситуаций (например, коронарное стентирование при остром коронарном синдроме у больных с предшествующей ФП), когда необходимо длительное проведение тройной антитромботической терапии (АСК, клопидогрель и варфарин). В таких случаях риск развития кровотечений возрастает в 4-8 раз. Именно в таких ситуациях положительные результаты длительного (около 3 лет) применения трифлузала в комбинации с аценокумаролом при ФП (исследование NASPEAF, МНО в пределах 1,5-2,5) могут послужить основанием для замены АСК на новый антитромбоцитарный препарат с целью повышения безопасности лечения и снижения риска геморрагических осложнений. Не исключено, что в случаях неадекватного применения варфарина, для которых типичны проблемы с удержанием рекомендованного уровня МНО, также может быть целесообразным комбинированное применение антикоагулянта с трифлузалом.

Для клиницистов представляет интерес и наличие у препарата плейотропных эффектов, заключающихся во влиянии на медиаторы воспаления, молекулы клеточной адгезии, обмен глюкозы. Эти свойства стимулируют интерес к использованию трифлузала у больных с сосудистыми поражениями на фоне сахарного диабета. Все перечисленное выше позволяет заключить, что в руках у клиницистов появился новый активный и удобный в использовании антитромбоцитарный препарат. Умелое применение трифлузала с целью вторичной профилактики ССЗ даст возможность расширить потенциал фармакологических вмешательств с одновременным улучшением профиля безопасности.

## Литература

1. Cruz-Fernandez J.M. Antiplatelet drugs in the treatment of acute coronary syndromes: Focus on cyclooxygenase inhibitors. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl I): 123-30.
2. Mc Neely W., Goa K. Triflusal. *Drugs* 1998; 55: 823-33.
3. Sanchez de Miguel L., Monton M., Farre J. et al. A 4-trifluoromethyl derivative of salicylate, triflusal, stimulates nitric oxide production by human neutrophils: role in platelet function. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 811-7.
4. Garcia-Rafanell J., Ramis J., Gomez L. et al. Effect of triflusal and other salicylic acid derivatives on cyclic AMP levels in rat platelets. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 284: 155-65.
5. Cruz-Fernandez J., Lopez-Bescos L., Garcia-Dorado D. et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 457-65.
6. Lopez Bescos L., Calades O'Callaghan A., Castro-Beiras A. et al. Incidence of vascular stroke in patients with acute myocardial infarction receiving fibrinolytic treatment. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. F): F19-F23.
7. Garcia-Dorado D., Velasco Rami J., Virgos Lamela A. et al. Interaction between antiplatelet agents and ACE inhibitors in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Suppl* 1999; 1 Suppl. F: F24-28.
8. Matias-Guiu J., Ferro J., Alvarez-Sabin J. et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction. *Stroke* 2003; 34: 840-8.
9. Culebras A., Rotta-Escalante R., Vila J. et al; and the TAPIRSS investigators. Triflusal vs. aspirin for prevention of cerebral infarction. A randomized stroke study. *Neurology* 2004; 62: 1073-1080.
10. Matias-Guiu J., Alvarez-Sabin J., Codina A. Comparative study of the effect of low-dosage acetylsalicylic acid and triflusal in the prevention of cardiovascular events among young adults with ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol* 1997; 25 (147): 1669-72)
11. Costa J., Ferro J., Matias-Guiu J. et al. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. N: CD004296. pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004296.pub.2.
12. Smirne S., Ferini-Strambi L., Cucinotta D. et al. Triflusal and prevention of cerebrovascular attacks: double-blind clinical study vs ASA. *J Neurol* 1994; 241: S130 (abstract n° 53).
13. Perez-Gomez F., Alegria E., Berjon J. et al., for the NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1557-66.
14. Perez-Gomez F., Iriarte J., Sumalde J. et al. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: effects and bleeding complications: a stratified analysis of the NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 996-1003.
15. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. Adjusted dose warfarin versus lowintensity, fixed dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
16. Gullov A., Koefoed B., Petersen P. et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-21.
17. Edvarson N., Juul-Moller S., Omblus R., Pehersson K. Effect of low dose warfarin and aspirin on stroke versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003; 254: 95-101.
18. Atrial Fibrillation. Royal College of Physicians of London National clinical guideline for management in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg036fullguideline.pdf> 2006. Consulted on 16 November 2007.
19. Aramendi J., Mestres C., Martinez-Leon J. et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2005; 27: 854-60.
20. Gherli T., Colli A., Fragnito C. et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement. *Circulation* 2004; 110: 496-500.
21. Gonzalez-Correa J., De La Cruz J. Triflusal: an antiplatelet drug with a neuroprotective effect? *Cardiovasc Drug Rev* 2006 Spring; 24 (1): 11-24.
22. Alvarez-Sabin J., Penalba A., Quintana M. et al. Triflusal and aspirin have different effects on inflammatory biomarkers measured in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28 (4): 371-7. Epub 2009 Jul 30.
23. Bayon Y., Alonso A., Sanchez Crespo M. 4-Trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal and its main metabolite 2-hydroxy-4-trifluoromethylbenzoic acid, are potent inhibitors of nuclear factor  $\kappa$ B activation. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1359-66.
24. Fernandez-Real J., Lopez-Bermejo A., Ropero A. Salicylates Increase Insulin Secretion in Healthy Obese Subjects *Clin Endocrinol Metab* 93: 2523-2530, 2008.
25. Esmatjes E., Maseras M., Gallego M. et al. Effect of treatment with an inhibitor of platelet aggregation on the evolution of background retinopathy: 2 years of follow-up. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7 (4): 285-91.
26. Esmatjes E., Conget J., Gaya J. et al. Effects of thromboxane synthesis inhibitor triflusal on renal hemodynamics in microalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care* 1990; 13 (11): 1114-7.
27. Fraj J., Valero A., Vives R. et al. Safety of triflusal (antiplatelet drug) in patients with aspirin-exacerbated respiratory diseases. *Allergy* 2008; 63 (1): 112-5.
28. Perez Gomez F. Triflusal [commentary]. *Drugs* 1998 Jun; 55 gy 1994 Apr; 44 Suppl. 2: A288 (6): 834-5.
29. Ringleb P., Bousser M., Ford G. et al. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. [eso-stroke.org](http://eso-stroke.org).

Автор обзора Елена Франкова