

Трифлузал в профилактике инсульта

Обзор клинических рекомендаций и данных по безопасности

Хосе Алварес-Сабин

Джулиан Гарсиа-Рафанель

▪ ВВЕДЕНИЕ:

Трифлузал (дисгрэн®) – это препарат, структурно напоминающий ацетилсалициловую кислоту, но не являющийся ее производным и обладающий рядом значимых отличий в механизме действия. Он применяется более чем 30 странах мира и в 2008 г. был рекомендован к применению Европейской ассоциацией по борьбе с инсультом (класс доказательности I, уровень A).

Препарат оказывает разносторонний эффект на агрегацию тромбоцитов. Несмотря на то что трифлузал необратимо блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов таким же образом, как и ацетилсалициловая кислота, он в незначительной мере ингибирует эндотелиальную ЦОГ (1-4). Трифлузал также ингибирует экспрессию ЦОГ-2, активацию фактора транскрипции NF-каппа В и NF-каппа В-индуцированных медиаторов воспаления, таких как молекула адгезии сосудистого эндотелия типа 1. Кроме того, трифлузал ускоряет синтез оксида азота в нейтрофилах, в результате увеличивая вазодилататорный потенциал. Таким образом, препарат оказывает антитромботическое действие, влияя на разные механизмы, задействованные в агрегации тромбоцитов и сосудистых воспалительных процессах, что обуславливает высокую клиническую эффективность и хороший профиль безопасности препарата.

Распространенность инсульта возрастает по всему миру, в особенности быстрыми темпами в развивающихся странах (5). В данном обзоре мы остановимся на эффективности трифлузала в профилактике инсульта, которая является первичным показанием, утвержденным для данного антиагреганта. Недавние публикации в клинических руководствах на основе доказательной медицины в ЕС и США относительно использования трифлузала в вторичной профилактике инсульта и у пациентов с фибрилляцией предсердий (NVAF) 6-8 стали основой данного обзора. Данный обзор охватывает данные доказательной медицины по применению трифлузала в клинической практике, а также обобщает данные из международных рекомендаций, включающих трифлузал.

Безопасность является одним из главных критериев при рассмотрении трифлузала в качестве альтернативы аспирину. Трифлузал в меньшей степени подавляет ЦОГ-1, чем аспирин. Более слабое подавление ЦОГ-1 было продемонстрировано в ЖКТ (биосинтез простагландинов E2), а также в тромбоцитах (биосинтез тромбоксана A2), что объясняет лучшую желудочно-кишечную переносимость и меньший риск кровотечений трифлузала по сравнению с аспирином. (9-13). Несмотря на более слабое ингибирование активности ЦОГ1, что является выгодным с точки зрения безопасности, ингибирование этой

изоформы фермента Трифлюсалом является достаточным для обеспечения необходимого терапевтического эффекта и проявления надлежащей эффективности в качестве антагрегантного и антитромботического агента в различных клинических показаниях, с эффективностью равносильной таковой для АСК (13). Лучший профиль безопасности трифлузала по сравнению с аспирином, в частности достоверно меньший риск кровотечений, отмечен в международных клинических гайдлайнах (6-8), а также подтвержден в недавнем долгосрочном исследовании при вторичной профилактике инсульта (14). В данной публикации также включены последние данные по оценке безопасности трифлузала.

▪ ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Инсульт – проблема, имеющая социальную важность. Снижение смертности от инсульта представляет важную проблему социального здоровья в истории клинической медицины.

Достижения в технологическом и медицинском лечении инсульта, а также системы предоставления медицинской помощи, значительно повлияли на смертность от инсульта (15). Увеличение числа пациентов, выживших от инсульта, однако связано с растущим числом инвалидизированных, нетрудоспособных пациентов. Многие из этих пациентов испытывают постоянные неврологические проблемы, которые влияют на их повседневную жизнь (16). Таким образом инсульт остается одной из главных причин долгосрочной инвалидности (17).

Повторный инсульт – главенствующий фактор нетрудоспособности и смерти. Риск нетрудоспособности и высокая стоимость лечения инсульта подчеркивают важность надлежащей профилактики инсульта.

Основой для включения трифлузала в международные клинические рекомендации послужили два крупных двойных-слепых, рандомизированных, контролируемых клинических исследования (TACIP и TAPIRSS) (18, 19), а также метаанализ Cochrane (20).

Данные доказательной медицины.

Исследование TACIP

TACIP было двойным слепым контролируемым плацебо мультицентровым исследованием, целью которого являлась оценка возможных преимуществ трифлузала по сравнению с аспирином у пациентов с перенесенным ТИА или инсультом. Исследование включило 2113 пациентов в возрасте старше 40 лет, с перенесенным за предыдущие 6 месяцев ТИА или неинвалидизирующим инсультом (Показатель Оксфордской Неврологической шкалы равен или ниже 2). Больные были рандомизированы на прием аспирина (325 mg) либо трифлузала (600 mg). В качестве меры исхода рассматривали комбинированную конечную точку, включавшую нефатальный ишемический инсульт, инфаркт миокарда и смерть от сосудистых причин. Средний период наблюдения составил 30.1 месяц.

У 2107 пациентов был проведен анализ на безопасность препарата, а также анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства. Первичной конечной точки достигли 138 пациентов (13.1%) из 1055, получавших трифлусал и 130 (12.4%) из 1052 пациентов, получавших аспирин (отношение шансов: 1.09; 95%, ДИ 0,85-1.38, $p=0.647$) (таб.1-А).

Оценка безопасности показала, что у 54.3% пациентов в группе трифлусала и 52.8 % в группе аспирина проявился по меньшей мере один побочный эффект ($p=0.485$). Проявление пептической язвы в группе трифлусала было отмечено значительно реже, чем в группе аспирина (0.8% в группе аспирина и 0.1% в группе трифлусала; $p=0.021$) (таб. 1В).

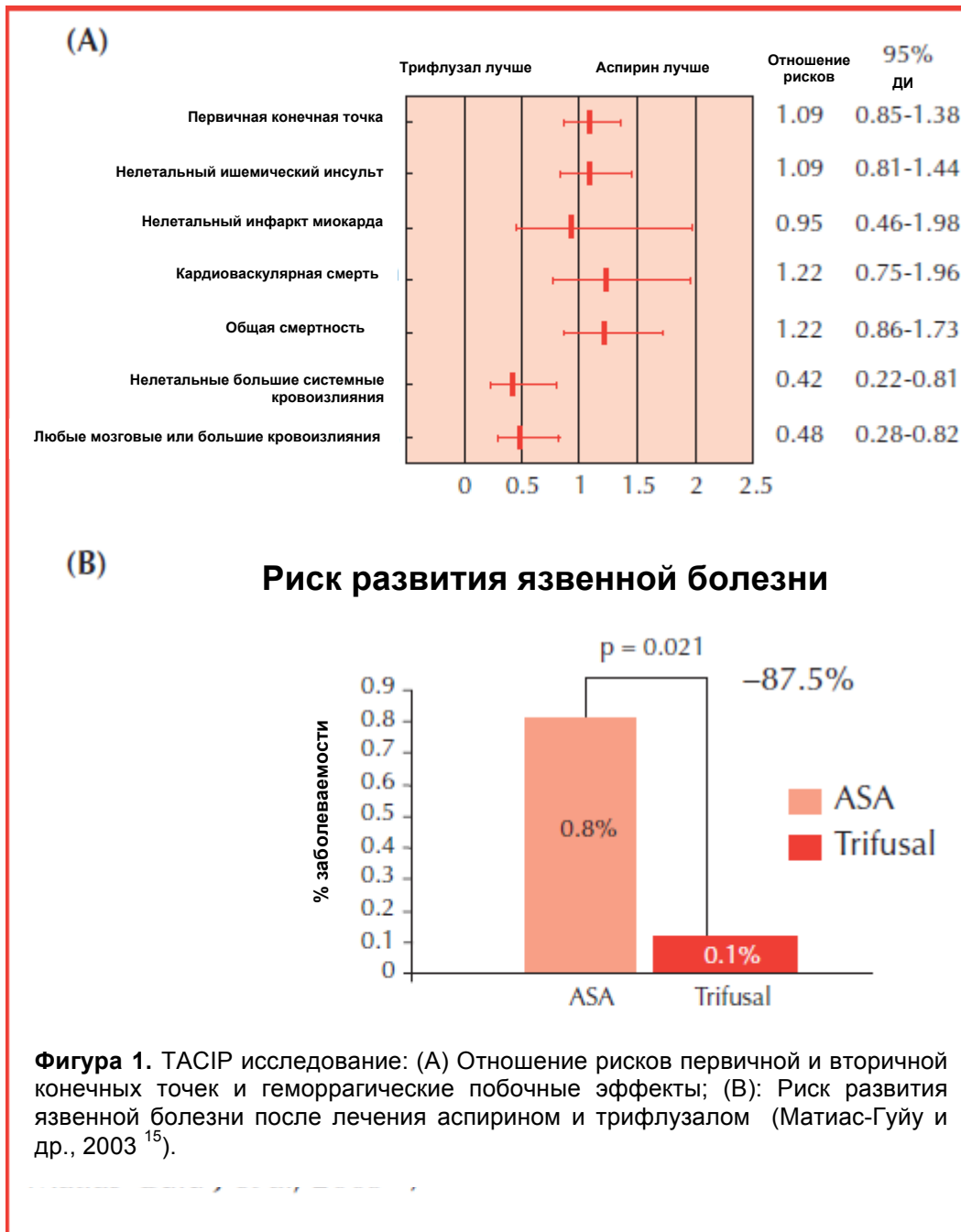
Особый интерес вызывает то, что частота крупных системных кровотечений составляла 1.2 % в группе трифлусала и 2.9% в группе аспирина (Отношение шансов: 0.42; 95%, ДИ: 0.22 до 0.81; $p=0.006$). Частота внутричерепных и крупных системных кровотечений составила 1.9% в группе трифлусал и 4.0% в группе аспирина (ОШ: 0.48, 95%, ДИ: 0.28 до 0.82; $p=0.004$). Общая частота кровотечений также была ниже в группе трифлусала по сравнению с аспирином: 16.7% по сравнению с 25.2% (odds ratio OR: 0.76; 95% CI: 0.67 to 0.86; $p<0.001$) (табл 1А).

Исследование TAPIRSS

TAPIRSS было рандомизированным, двойным слепым параллельным, мультицентровым пилотным исследованием, целью которого являлась сравнительная оценка эффективности и безопасности трифлусала и аспирина в предотвращении сосудистых осложнений у пациентов с перенесенным ТИА или ишемическим инсультом. В исследование вошли 431 пациента старше 40 лет с диагнозом ТИА либо с подтвержденным церебральным инсультом за предыдущие 6 месяцев. Пациенты были рандомизированы на прием аспирина (325 mg) либо трифлузала (600

mg). Первичной конечной точкой являлась комбинация смерти от сосудистых причин, нефатального ишемического инсульта, нефатального острого инфаркта миокарда или крупного кровотечения. Общий период лечения и наблюдения составил от 1 года до 2 лет.

430 пациентов были оценены на безопасность и 429 на эффективность. Первичной комбинированной конечной точки достигли у 30 пациентов (13,9%) в группе аспирина и у 27 пациентов (12,7%) в группе трифлузала (ОШ: 1.11; 95% ДИ: 0.64 до 1.94; $p = 0.711$). Эпизоды кровотечения, включая большие и малые кровоизлияния, намного чаще встречались в группе аспирина (ОШ: 3.13; 95% ДИ: 1.22 до 8.06; $p = 0.013$) (Таблица 1).



Cochrane Мета-анализ

Был опубликован систематический обзор и мета-анализ, сравнивающие эффективность и безопасность трифлузала с аспирином у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой или острым инфарктом миокарда²⁰. Были включены пять сравнивающих трифлузал с аспирином исследований (четыре исследований, включающие 2994 пациентов с инсультом или

транзиторной ишемической атакой ^{18, 19, 21, 22} и одно исследование, включающее 2275 ²⁰ пациентов с острым инфарктом миокарда).

Что касается эффективности (ОШ > 1 в пользу трифлузала), не были обнаружены никаких существенных различий между трифлузалом и АСК для первичного исхода, определяемого как нелетальный инфаркт миокарда, нелетальный ишемический или геморрагический инсульт, или сосудистая смерть (ОШ: 1,04; 95% доверительный интервал: 0,87 до 1,23) (таблица 2).

Таблица 1. TAPIRSS исследование: первичная и вторичная конечные точки (Кулебрас А и др., 2004 ¹⁹)

	ASPIRIN N = 216	TRIFLUSAL N = 213	p value
Комбинированная первичная конечная точка	13.9%	12.7%	Не достоверно
Вторичная конечная точка			
Нелетальный церебральный инфаркт	7.4%	8.0%	Не достоверно
Нелетальный острый инфаркт миокарда	2.3%	1.9%	Не достоверно
Сосудистая смерть	3.7%	2.3%	Не достоверно
Крупные кровоизлияния	3.2%	0.5%	0.068
Не-сосудистая смерть	2.3%	0.5%	Не достоверно
Общая смертность	6.0%	2.8%	Не достоверно
Малые системные кровоизлияния	6.0%	2.3%	0.058
Все кровоизлияния	8.3%	2.8%	0.013
Нелетальный системный тромбоемболизм	0.9%	1.4%	Не достоверно

Что же касается безопасности, трифлузал продемонстрировал бо'льшую по сравнению с АСК безопасность в отношении некоторых событий, включая общие геморрагические побочные эффекты (ОШ: 1,73; 95% ДИ: от 1,44 до 2,08) и количество пациентов с внутричерепными кровоизлияниями или любыми другими крупными системными кровотечениями (ОШ: 2,34; 95% ДИ: от 1,58 до 3,46) (таблица 2).

Клинические рекомендации: нынешнее состояние

ESO руководство

В руководстве по Ведению пациентов с ишемическим инсультом и Транзиторными Ишемическими Атаками, выпущенное Европейской Организацией Инсульта в 2008г ⁶, трифлузал рекомендуется для вторичной профилактики инсульта с максимальной классификацией доказательств (Класс I) и максимальным уровнем рекомендации (Уровень А). Эти рекомендации в настоящее время актуальны в отношении использования антиромботической терапии во вторичной профилактике инсульта.

Рекомендации по Вторичной Профилактике Инсульта

- Руководство рекомендует использование антитромботической терапии (Класс I, Уровень A)
- Руководство рекомендует использование антитромбоцитарных средств у пациентов не требующих антикоагуляции (Класс I, Уровень A)
- **Руководство рекомендует использование антитромбоцитарного средства трифлузала**

В руководстве особо указывается информация о безопасности трифлузала

- **Эффективность трифлузала в снижении риска повторных инсультов близка к аспирину, однако характерно меньшее количество побочных эффектов**

АССР руководства

В 2012 году, Американский колледж грудных врачей опубликовал основанные на доказательной медицине клинические рекомендации по проведению антитромботической и тромболитической терапии при ишемическом инсульте⁷. Трифлузал был также включен в этих руководствах и был рекомендован для вторичной профилактики инсульта. Там подчеркивается, что безопасность трифлузала выше (низкий риск геморрагический осложнений) по сравнению с АСК.

Таблица 2. Cochrane метаанализу: АСК vs трифлузал для вторичной профилактики серьезных сосудистых событий (Costa и др., 2005¹⁷)

Результирующее заглавие	Но исследований	Но пациентов	Статистический метод	Размер эффекта ⁽¹⁾
01 Первичный исход: серьезные сосудистые события (все исследования)	5	5042	Peto Odds Ratio 95% CI	1.04 (0.87,1.23) (total events: 304 ASA; 297 triflusal)
21 Все геморрагические побочные события	4	5024	Peto Odds Ratio 95% CI	1.73 (1.44,2.08) (total events: 336 ASA; 212 triflusal)
22 Количество больных с любым внутричерепным кровоизлиянием или другим крупным системным кровоизлиянием	4	4877	Peto Odds Ratio 95% CI	2.34 (1.58,3.46) (total events: 73 ASA; 30 triflusal)

(1): > 1 в пользу трифлузала

Рекомендации по Вторичной Профилактике Инсульта

- **Пациентам с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе, рекомендуется длительный прием трифлузала (Степень 2B)**

В руководстве особо указывается информация о безопасности трифлузала

- **«По сравнению с аспирином он продемонстрировал снижение частоты нелетальных крупных экстракраниальных кровоизлияний (на 6 меньше на 1000 человек). Качество доказательства (GRADE): высокое»**

▪ ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (NVAF)

Одно крупное двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование (NASPEAF)²⁴ является основным исследованием научно-обоснованных рекомендаций по трифлузалу, используемое в современных клинических практических рекомендациях по профилактике инсульта в NVAF с указанием о TACIP¹⁸ и TAPIRSS¹⁹ исследований.

Доказательная медицина

NASPEAF исследование

Национальное исследование по профилактике тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (NASPEAF)²⁴ было проспективным многоцентровым, рандомизированным открытым клиническим исследованием для сравнения эффективности и переносимости трифлузал плюс пероральные антикоагулянты умеренной интенсивности и стандартные пероральные антикоагулянты у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Пациенты с хронической или документированной пароксизмальной ФП были включены в исследование. Подходящие по критериям пациенты были разделены на две группы: группа высокого риска включала пациентов с неклапанной ФП с предшествующей эмболией и пациенты с митральным стенозом с и без предшествующей эмболией. Все другие были включены в группу среднего риска. Пациенты в группе промежуточного риска были рандомизированы на одну из трех ветвей лечения: пероральная антикоагуляция аценокумаролом (широко применяемый в Европе антагонист витамина К, который терапевтически эквивалентен и взаимозаменяем с варфарином^{25,26}) до целевого МНО от 2 до 3; трифлузалом 600 мг в день; или сочетанием обоих препаратов до целевого МНО от 1,25 до 2. В группе высокого риска ветвь лечения только трифлузалом отсутствовала, и субъектам было прописано антикоагуляционное лечение с целевым МНО от 2 до 3 или комбинированная терапия с целевым МНО от 1,4 до 2,4.

Клиническое наблюдение предусматривалось проводить каждые шесть месяцев в течение максимум четырех лет.

Первичный исход был составным и включал сосудистую смерть, ТИА и нефатальный инсульт или системную тромбоэмболию, то есть ту, которая наступала первой.

Одна тысяча двести девять (1209) пациентов были включены и 1159 пациентов были оценены на эффективность. После наблюдения в среднем в течение 2,76 лет, первичный исход в ветви с комбинированной терапией оказался ниже, чем в ветви с антикоагулянтной терапией как в группе с промежуточным риском (отношение рисков [ОР]: 0,33; 95% ДИ: от 0,12 до 0,91; $p = 0,02$) так и в группе с высоким риском (ОР: 0,51; 95% ДИ: от 0,27 до 0,96; $p = 0,03$) (Рис. 2).

В группе среднего риска первичный исход был ниже в комбинированной терапии, чем в антиагрегантной группе (ОР: 0,24; 95% ДИ: от 0,09 до 0,64; $p = 0,001$) и частота тромбоэмболических инсультов и ТИА была ниже в ветви с комбинированным лечением по сравнению с антитромбоцитарной ветвью (ОР: 0,21; 95% ДИ: от 0,06 до 0,74; $p = 0,01$) и сосудистая смертность была ниже (выражаемая в расчете на 100 человек в год), чем в ветви с антикоагулянтной терапией (0,37 против 1,98, $p = 0,01$).

Между ветвями, как в группах со средним риском, так и высоким риском, особые различия относительно сильных кровотечений не наблюдаются (рис. 2).

Представляет интерес то, что комбинированная терапия имела более низкую медиану МНО, чем соответствующая антикоагулянтная ветвь (1,93 против 2,47 и 2,17 против 2,50 в группах среднего и высокого риска, соответственно; $p < 0,001$ для комбинированной по сравнению с антикоагулянтной ветвями лечения в обеих группах со средним и высоким риском).

Интерес в исследовании NASPEAF²⁴ основан на том факте, что впервые было продемонстрировано, что дополнительное антиагрегантное лечение (трифлузал) к пероральной

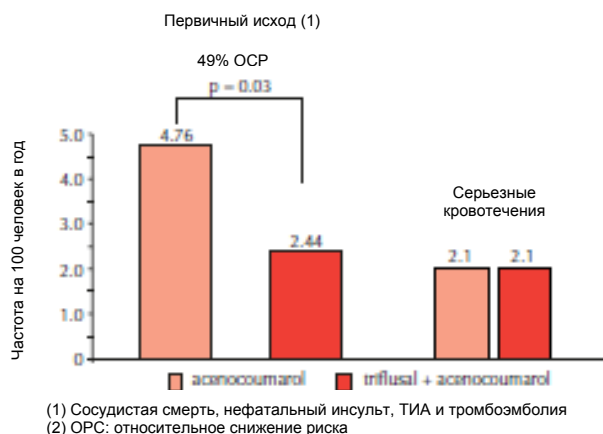


Рисунок 2. Трифлузал плюс аценокумарол по сравнению с монотерапией была ассоциирована более значительным снижением частоты первичной конечной точки (49% ОРС) без различий в эпизодах серьезных кровотечений (группа высокого риска)

антикоагуляции низкой интенсивности у пациентов с фибрилляцией предсердий, стратифицированных по риску тромбоэмболии, значительно снижает последующие сосудистые события по сравнению с пациентами, получавшими стандартный один антикоагулянт, и при этом не отмечалось повышение риска развития кровотечения. Этого не было продемонстрировано в предыдущих исследованиях, сочетающих малые дозы варфарина и АСК²⁷⁻²⁹. Разные авторы подчеркнули актуальность результатов, а также общее качество NASPEAF исследования^{30,31}.

Клинические рекомендации: нынешнее состояние

ААН руководство

Подкомитет Американской академии неврологии (ААН) по разработке рекомендаций недавно опубликовал «Обзор обновленных научно-обоснованных рекомендаций: Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий»⁸. Трифлузал был включен в «Практические рекомендации» с особым указанием о его безопасности (низкий риск кровотечения). И наконец, в этой статье основное заключение сформулировано следующим образом: «Трифлузал с аценокумаролом более эффективен в снижении риска инсульта, чем только аценокумарол».

Практические рекомендации:

- «Где трифлузал доступен и пациенты не в состоянии или не желают принимать новые пероральные антикоагулянты (в основном в развивающихся странах), врачи могут предложить аценокумарол (целевой МНО 1.25-2,0) и трифлузал пациентам с неклапанной ФП с умеренным риском инсульта и более высоким риском кровотечения (уровень В)»
- трифлузал с аценокумаролом рекомендуется при одном и том же уровне В, что и варфарин, дабигатран, ривароксабан и апиксабан

■ ОБНОВЛЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ

Одним из ключевых моментов, отличающих и характеризующих трифлузал от других антиагрегантов и в частности, от АСК является его безопасность. В контролируемых клинических испытаниях было показано, что частота развития язвы желудка¹⁸, верхних желудочно-кишечных кровотечений^{32,33} и тяжелых системных кровоизлияний²⁰ при приеме трифлузала низкая. Этот благоприятный профиль безопасности был недавно подтвержден в очень долгосрочных исследованиях (в среднем 17,2 лет наблюдения) для вторичной профилактики атеротромботического ишемического инсульта¹⁴.

Желудочно-кишечная толерантность и геморрагический риск

В TACIP исследовании¹⁸, частота основного гастроинтестинального побочного эффекта, а именно язвенной болезни, в группе больных, леченных трифлузалом, была ниже, чем в АСК группе (0,8% против 0,1%; $p = 0,021$) (См TACIP исследование) (рис. 16). Это является следствием более низкого ингибирующего эффекта трифлузала на ЦОГ-1 опосредованный синтез PGE2 в желудке по сравнению с АСК¹². Хорошо известно, что ЦОГ-1 опосредованный биосинтез PGE2 имеет цитопротективный эффект на слизистую оболочку желудка³⁴.

Два случая-контроль исследования^{32,33} свидетельствуют, что риск верхних желудочно-кишечных кровотечений при лечении трифлузалом значительно ниже, тогда как риск АСК высок, даже при дозах < 100 мг в день (ОШ трифлузал 1,6 [0,9-2,7] против ОШ АСК 4,0 [3,2-4,9]), и риск клопидогреля был также высоким (ОШ 2,3 [0,9-6])³² (Рис. 3).

Низкий геморрагический риск трифлузала по сравнению с АСК был отмечен в нескольких контролируемых исследованиях, таких как TACIP¹⁸, TAPIRSS¹⁹ и TIM²³ и подтвержден в Cochrane мета-анализе²⁰ (см. TACIP исследование, TAPIRSS исследование и Cochrane мета-анализ).

После длительного лечения

Средний период наблюдения в клинических испытаниях антитромбоцитарных препаратов для вторичной профилактики ишемического атеротромботического инсульта колеблется от 1 года до 5,5 лет³⁵⁻³⁹, и, следовательно, безопасность и эффективность этих препаратов в очень длительный период (более 5,5 лет) не хорошо документированы (таблица 3). Недавнее исследование¹⁴ сообщило о безопасности и эффективности трифлузала и АСК в очень долгосрочном периоде (средний период наблюдения составил 17,2 лет) при вторичной профилактике инсульта. Всего 441 пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом, в том числе ТИА, которые принимали участие в рандомизированных клинических испытаниях трифлузала по сравнению с аспирином были включены в исследование (288 трифлузал против 153 АСК). Испытательный период был с 1983 до 1999г.

Статистически значимых различий между аспирином и трифлузалом относительно новых сосудистых событий (72,5 против 60,4%; $p = 0,28$), повторного инсульта (49,7 по сравнению с 46,5%; $p = 0,53$), ишемических кардиальных событий (54,9 по сравнению с 55,6%; $p = 0,90$), сосудистой смерти (25,5 по сравнению с 24%; $p = 0,73$) и глобальной смертности (42,5 по сравнению с 42%; $p = 0,92$) не было. Тем не менее, частота серьезных кровотечений (кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и внутричерепное кровоизлияние) составила 18,3% среди пациентов, получивших АСК и 5,5% среди больных, леченных трифлузалом ($p < 0,001$), а частота встречаемости крупных системных или внутричерепных кровоизлияний составила 16,3% и 5,2% ($p < 0,001$), соответственно (Таблица 4). Что же касается других побочных эффектов, значительные различия между АСК и трифлузалом не были обнаружены.

Скорректированное отношение шансов верхних ЖКТ кровотечений для антитромбоцитарных препаратов

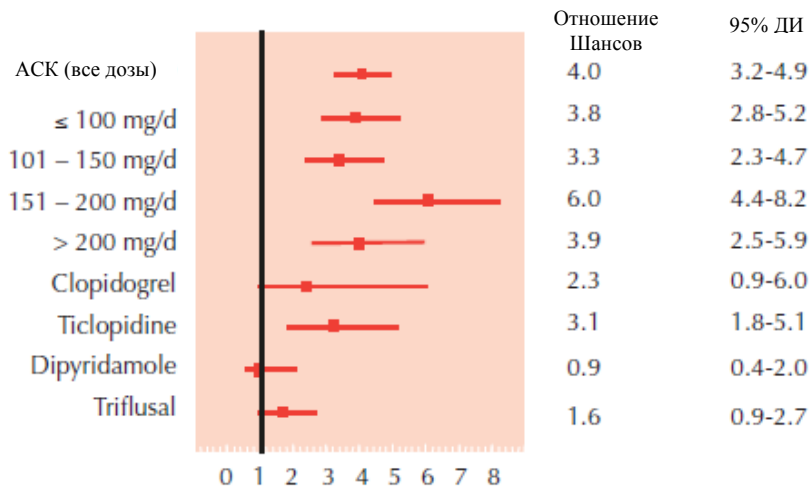


Рисунок 3. Риск крупных желудочно-кишечных кровотечений при приеме антитромбоцитарных препаратов в исследовании случай (N = 2813)/контроль (7193) с попарным сравнением.

По сравнению с АСК (включая малые дозы), риск развития ЖК кровотечений при приеме трифлузала достоверно и значительно ниже (Ibanez et al, 2006²⁹)

Таблица 3. Некоторые предыдущие исследования, сравнивающие разные антитромбоцитарные препараты и долгосрочное наблюдательное исследование (HUVH) (Alvarez-Sabin et al., 2014¹⁴)

Исследования	Группы, получающие лечение	Случаи N	Средние (макс) годы наблюдения	Повторный инсульт (% в год)	Сосуд. события (% в год)	ВЖКК	ВМК
ATIAIS ³²	Sulfipyrazone/aspirin	124	0.9(2)	3.41	3.41	–	–
TAPIRSS ¹⁶	Triflusal/aspirin	427	1.6(3)	4.19	6.98	2.58	0.70
AITIA ³³	Aspirin/placebo	178	2.0(2)	11.40	13.60	2.25	0.56
TACIP ¹⁵	Triflusal/aspirin	2,107	2.5(3)	4.06	4.93	6.12	0.66
AICLA ³⁴	Aspirin, dipyridamole-aspirin/placebo	604	3.0(6)	5.39	7.19	0.50	0.83
UK-TIA ³⁵	Aspirin/placebo	2,435	4.0(7)	3.38	5.80	3	0.66
PETO ³⁶	Aspirin/no aspirin (primary prevention)	5,139	5.5(6)	3.54	6.23	–	0.10
HUVH ¹⁴	Triflusal/aspirin	441	17.2(27)	2.2	2.97	6.58	3.40

ВЖКК- верхние ЖК кровотечения; ВМК-внутричерепные кровотечения ATIAIS = Anturle TIA Italian Study; TAPIRSS = Triflusal Aspirin Prevention Infarction Randomized Stroke Study; AITIA = Aspirin in cerebral ischemia study; TACIP = Triflusal Aspirin Cerebral Infarction Prevention study; AICLA = Aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia; UK-TIA = The United-Kindom Transient Ischemic Attack study; PETO = Prophylactic aspirin in British-male doctors study; HUVH = Hospital Universitari Vall d'Hebron long-term study

Таблица 4. Результаты и побочные эффекты в долгосрочном наблюдательном исследовании (Alvarez-Sabin et al, 2014¹⁴)

Study HUVH ¹⁴	ASA (%)	Triflusal (%)	p
Результаты			
• Повторный инсульт, частота событий в год	2.2	2.2	0.946
• Сосудистые события, частота событий в год	2.9	3.1	0.278
Смертность			
• Сосудистая смерть	25.5	24.0	0.729
• Общая смертность	42.5	42.0	0.435
Побочные эффекты			
• Головная боль	5.2	6.9	0.482
• Диспепсия	50.3	55.2	0.328
• Верхние желудочно-кишечные кровотечения (**)	11.8	3.8	0.001 ^(*)
• Мозговые кровотечения (**)	6.5	1.7	0.008 ^(*)
• Крупные системные или церебральные кровотечения	16.3	5.2	< 0.001 ^(*)
(*) Статистически значимая (p<0.05); (**) все серьезные			
HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebron			

Насколько нам известно, это самое длинное наблюдательное исследование пациентов с ишемическим инсультом, получавших антиагреганты. Это подтверждает безопасность и эффективность трифлузала и показывает, что этот препарат может быть хорошим альтернативным лечением, особенно при длительном лечении и для пациентов с непереносимостью и резистентностью к АСК.

▪ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

✓ Доказательная медицина относительно эффективности и безопасности трифлузала для профилактики инсульта, как представлено в этом документе, позволила сформулировать рекомендации в различных актуальных и в настоящее время активных Международных Руководствах (ЕС и США):

• ESO рекомендации (ЕС, 2008):

- *«Трифлузал рекомендуется (Класс I, уровень A) для вторичной профилактики инсульта»*
- *«Трифлузал так же эффективен, как и ацетилсалициловая кислота в снижении рецидивов инсульта, но при этом риск побочных эффектов ниже»*

• ACCP рекомендации (США, 2012):

- *«Трифлузал рекомендуется (класс 2B) для долгосрочного использования у пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА»*
- *«По сравнению с аспирином, трифлузал показал снижение нефатальных крупных экстракраниальных кровотечений (на 6 меньше на 1000 человек). Качество доказательства (GRADE): Высокий»*

• AAN рекомендации (США, 2014):

- *«Где трифлузал доступен и пациенты не в состоянии или не желают принимать новые пероральные антикоагулянты (в основном в развивающихся странах), врачи могут предложить аценокумарол (целевой МНО 1.25-2,0) и трифлузал пациентам с неклапанной ФП с умеренным риском инсульта и более высоким риском кровотечения (уровень B)»*

✓ безопасность трифлузала (хорошая желудочная переносимость и низкий риск кровотечений) является одним из ключевых моментов, отличающих трифлузал от других антиагрегантов, в частности АСК. Это было признано в приведенных выше рекомендациях и подтверждено в недавно опубликованном, самом длительном исследовании лечения (средний период наблюдения составил 17,2 лет) трифлузалом и АСК при вторичной профилактике атеротромботического ишемического инсульта.

✓ Все эти данные показывают, что трифлузал может быть хорошей альтернативной терапией, особенно при длительных курсах лечения и у пациентов с непереносимостью или резистентностью к АСК.

СОКРАЩЕННАЯ ПРЕДПИСЫВАЮЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ. *Нижеизложенная предписывающая информация может отличаться в разных странах. До назначения Трифлузала пожалуйста, обратитесь к полной локальной утвержденной краткой характеристике продукта (SPC).*

НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА. Disgren 300 мг капсулы. **КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.** Каждая капсула содержит 300 мг трифлузала.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Твердая капсула. Прозрачные твердые желатиновые капсулы, содержащие белый порошок и видно слово «DISGREN», напечатанное красным цветом на одной из оболочек.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ. Показания к применению. Вторичная профилактика после впервые перенесенного коронарного или цереброваскулярного ишемического приступа, таких как: инфаркт миокарда, стабильная и нестабильная стенокардия, не геморрагический инсульт или транзиторная ишемическая атака. Профилактика окклюзии венозных шунтов после коронарного шунтирования. В комплексе с пероральными антикоагулянтами умеренной интенсивности* для предупреждения сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий. **Дозировка и способ применения.** Взрослые и пожилые: рекомендуемая доза - 600 мг в день однократно или на 2 приема, или 900 мг в сутки в 3 приема. Трифлузал рекомендуется применять во время приема пищи. **Применение в педиатрии:** Безопасность и эффективность препарата у пациентов до 18 лет не установлены. **Применение при почечной или печеночной недостаточности:** Клинический опыт применения препарата у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью ограничен, поэтому необходимо уделять особое внимание при лечении пациентов с данной патологией. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, концентрация в плазме крови главного метаболита трифлузала, 2-гидрокси-4-(трифторметил) бензойной кислоты (ГТБ), существенно не изменяется, поэтому нет необходимости проводить коррекцию дозы. **Противопоказания.** Disgren противопоказан пациентам с: гиперчувствительностью к трифлузалу и/или другим производным салициловой кислоты; язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки (в том числе в анамнезе); любым острым кровотечением. **Особые указания и меры предосторожности при использовании.** Почечная или печеночная недостаточность: Опыт ограничен. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, до и после диализа плазменные уровни основного активного метаболита трифлузала, ГТБ (2-гидрокси-4- (трифторметил) бензойной кислоты), оказались равными. Риск кровотечений: хотя трифлузал показал низкий уровень геморрагических осложнений в клинических испытаниях, препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечений в результате травм или других патологических состояний. При лечении трифлузалом необходимо с осторожностью применять препараты, которые повышают риск возникновения кровотечения (ацетилсалициловая кислота или другие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)). При запланированных хирургических вмешательствах необходимо взвесить риск возникновения кровотечения и при необходимости прекратить лечение Дисгреном по меньшей мере за 7 дней до запланированного оперативного вмешательства. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия.** Опыты *in vitro* показали повышение концентрации свободной фракции основного метаболита трифлузала — ГТБ в присутствии НПВП. С другой стороны, при повышении концентрации ГТБ повышается эффект НПВП, глицерида и варфарина. При необходимости возможна коррекция дозы этих препаратов, если они применяются одновременно с трифлузалом. У пациентов с острым инфарктом миокарда оценивалась безопасность применения трифлузала одновременно с тромболитическими средствами (rt-PA и стрептокиназа). Частота внутрисерпных кровоизлияний была значительно ниже, чем у пациентов, принимавших АСК в комбинации с тромболитическими средствами (0,1% против 1,1%, $p = 0,04$). **Беременность и лактация.** Данные о действии трифлузала в период беременности отсутствуют, поэтому не рекомендуется применять препарат этот период. Во время исследований на животных не было выявлено прямых или косвенных негативных эффектов на беременность, развитие плода, роды и послеродовое развитие. При назначении беременным женщинам должно быть оценено соотношение потенциальная польза/риск. Данные о возможности проникновения трифлузала в грудное молоко отсутствуют. Потенциальная польза/риск соотношение должны быть оценено, когда прописывают кормящим женщинам.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими транспортными средствами. Не имеет никакого влияния на способность управления транспортным средством или работы с машинами. **Нежелательные эффекты.** чаще всего развиваются со стороны желудочно-кишечного тракта и обычно проходят через несколько дней даже без отмены препарата. Побочные реакции, классифицированные по органам системам и частоте, следующие: Кожные покровы: редко: зуд/сыпь. Нарушения центральной и периферической нервных систем: часто: головная боль. редко: путаница/головокружение/судороги. Слух и вестибулярный аппарат: редко: шум в ушах/ухудшение слуха. Органы чувств: редко: извращение вкуса. Желудочно-кишечные: очень часто: диспепсия. Часто: боль в животе/тошнота/запор/рвота/метеоризм/ анорексия. редко: понос/желудочно-кишечные кровотечения/мелена/кровотечение прямой кишки. Сердечно-сосудистые, общие: редко: артериальная гипертензия. Сердечно-сосудистые, сосудистые экстракардиальные: редко: транзиторная ишемическая атака/кровоизлияние в мозг. Дыхательная система: редко: диспноэ/инфекция верхних дыхательных путей. Красные кровяные клетки: редко: анемия. Тромбоциты, кровотечение и свертывание: редко: носовое кровотечение/гематома/пурпура/кровоточивость десен. Мочевыделительная система: редко: гематурия/инфекции мочевыводящих путей. Общие реакции: редко: увеличение живота/ лихорадка/катаральные явления со стороны респираторного тракта. Описаны частные случаи фотосенсибилизации. **Передозировка.** Не описаны случаи передозировки. В случае случайной передозировки, что может произойти только при приеме внутрь очень высоких

доз, могут развиваться симптомы интоксикации салицилатами. В этом случае необходимо прекратить применение препарата и назначить симптоматическую терапию.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Фармакодинамические свойства. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы агрегации тромбоцитов искл. гепарин. АТС код: B01AC18. Трифлузал снижает биосинтез тромбосана путем необратимого ингибирования тромбоцитарной циклооксигеназы, благодаря незначительному действию на сосудистую циклооксигеназу в терапевтической дозе не влияет на биосинтез простаглицина. Кроме того, основной метаболит трифлузала - 2-гидрокси-4- (трифторметил) бензойной кислоты (ГТБ), является обратимым ингибитором циклооксигеназы тромбоцитов и благодаря своему длительному периоду полураспада (приблизительно 34 ч) и способствует антиагрегантному действию трифлузала. И трифлузал, и ГТБ также могут повышать концентрацию циклического аденозина монофосфата (цАМФ) в тромбоцитах путем ингибирования тромбоцитарных фосфодиэстераз. Кроме того, *in vitro* и *ex vivo* было продемонстрировано, что трифлузал стимулирует высвобождение оксида азота в человеческих нейтрофилах, что также способствует антиагрегантному действию. Трифлузал продемонстрировал ингибирование агрегации тромбоцитов, как у здоровых добровольцев, так и у больных. В опытах *ex vivo* у здоровых добровольцев после применения трифлузала в дозе 600 мг через 24 часа индуцированная арахидоновой кислотой агрегация тромбоцитов снизилась на 65%. Повторное применение трифлузала (600 мг/сутки на протяжении 7 суток) привело к ингибированию 50 – 75 % агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, АДФ (аденозиндифосфатом), эпинефрином или коллагеном. Было проведено рандомизированное, многоцентровое, плацебо контролируемое клиническое исследование 122 пациентов (трифлузал = 59, плацебо = 63) обоих полов, возраст от 40 до 75 лет, страдающих хронической облитерирующей периферической артериопатией II класса Leriche-Fontaine. Трифлузал (600 мг/день) принимался в течение 6 месяцев. Процент успеха (определяется как 40%-ное увеличение общей дистанции ходьбы по сравнению с базовым контролем) был 63,6% для трифлузала и 22,5% для плацебо ($p = 0,0001$). Так же, анализ всей дистанции безболевой ходьбы над базисным значением показал, что трифлузал почти значительно превосходит плацебо ($p = 0,05$). Группа, принимающая трифлузал, также показала значительные выгодные различия ($p = 0,003$), в улучшении симптомов, связанных с васкулопатией (парестезии, тяжесть, холод нижних конечностей) в сравнении с группой, принимающей плацебо. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (TIM исследование), которая включала 2270 пациентов с острым инфарктом миокарда, которые лечились в течение 35 дней трифлузалом (600 мг один раз в день) или АСК (300 мг один раз в день), частота желудочно-кишечных кровотечений составила 0,9% (трифлузал) против 1,5% (АСК), и случаи внутричерепного кровоизлияния составили 0,3% (трифлузал) по сравнению с 1% (АСК). Большинство из этих кровотечений в обеих группах отмечались у пациентов с сопутствующей терапией тромболитическими препаратами и гепарином. В другом двойном слепом рандомизированном клиническом испытании (TASCIP исследование) 2107 пациентов, перенесших инсульт, которых лечили трифлузалом (600 мг один раз в день) или АСК (325 мг один раз в день) в течение в среднем 30 месяцев, частота клинически значимых кровотечений была значительно ниже ($p = 0,004$) у пациентов принимающих трифлузал (1,9% против 4,0%). **Фармакокинетические свойства.** Трифлузал быстро всасывается ($t_{1/2} = 0,44$ Ка час), абсолютная биодоступность составляет 83-100%. Под действием эстераз препарат быстро гидролизуется, превращаясь в основной активный метаболит — ГТБ. В моче определяется вторичный конъюгированный метаболит ГТБ — глицин. $T_{1/2}$ составляет $0,53 \pm 0,12$ ч для трифлузала и $34,3 \pm 5,3$ ч для ГТБ. Выведение происходит в основном почками (почечный клиренс составляет >60% за 48 ч). В моче определяются неметаболизированный трифлузал, ГТБ и метаболит ГТБ — глицин. После применения трифлузала у здоровых добровольцев в дозе 300 и 900 мг C_{max} трифлузала в плазме крови составляет $3,2 \pm 1,9$ и $11,6 \pm 1,7$ мкг/мл соответственно, C_{max} для ГТБ составляет $36,4 \pm 6,1$ и $92,7 \pm 17,1$ мкг/мл соответственно. Время, необходимое для достижения C_{max} (t_{max}), составляет $0,88 \pm 0,26$ ч для трифлузала и $4,96 \pm 1,37$ ч для ГТБ при дозе 900 мг. Фармакокинетические параметры ГТБ при длительном применении трифлузала (300 мг 3 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки на протяжении 13 сут) свидетельствуют о том, что C_{max} ГТБ в плазме крови стабильна и составляет 178 ± 42 и 153 ± 37 мкг/мл соответственно. ГТБ в терапевтической концентрации связывается с альбуминами плазмы крови на 98–99%; на данное соединение существенно не влияют кофеин, теofilлин, глицентид, эналаприл, циметидин и варфарин. Однако концентрация свободной фракции ГТБ значительно повышается при одновременном применении НПВС (диклофенак, ибупрофен, индометацин, напроксен, пироксикам, салициловая кислота). В высокой концентрации ГТБ замещает НПВС, глицентид и варфарин в связывающих участках протеинов, так как они проявляют аффинность к одним и тем же связывающим участкам белков (могут взаимозамещаться в зависимости от степени их сродства к протеину и концентрации замещаемого вещества). **Специальная группа населения:** У добровольцев пожилого возраста после применения 300 мг трифлузала 2 раза в сутки равновесная концентрация трифлузала и ГТБ в плазме крови достигается в течение 3–5 сут. Показатели АУС, C_{max} и t_{max} у добровольцев пожилого возраста существенно не отличаются от показателей, зафиксированных у молодых добровольцев; $T_{1/2}$ в плазме крови составляет $0,92 \pm 0,16$ ч для трифлузала и $64,4 \pm 6,6$ ч для ГТБ (выше, чем у молодых добровольцев). Однако данные особенности фармакокинетики у лиц пожилого возраста не имеют клинического значения и нет необходимости корректировать дозу. У пациентов с ХПН в терминальной стадии, получающих хронический гемодиализ, показатели концентрации ГТБ в плазме крови до и после проведения гемодиализа были идентичными. **Доклинические данные по безопасности.** Доклинические данные не выявили какой-либо особой опасности для человека на основании традиционных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, токсичности по репродуктивной функции и развитию. После длительного введения трифлузала крысам и собакам

(10, 25 и 50 мг/кг в день в течение 12 месяцев) биохимические, морфологические и гистопатологические изменения были обнаружены только при высокой дозе. Наиболее актуальными патологическими признаками были желудочно-кишечная непереносимость с язвенной болезнью желудка, анемия средней тяжести, рвота (собак), незначительные изменения в весе органов (печень, почки, сердце, селезенка) и нефросклероз легкой и средней степени тяжести. Большинство из этих эффектов, за исключением нефросклероза, были обратимы в течении 13 недель после прекращения лечения. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** J. Uriach & Cía., S.A. Av. Camí Reial, 51-57. 08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona - Spain). **ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА ИНСТРУКЦИИ.** Июль 2011.

**Это показание не утверждено во всех маркируемых странах.*

For further information please contact our local representative or Grupo Uriach: Av. Camí Reial 51-57, Polígono Industrial Riera Caldes, 08184 Palau-solità I Plegamans – Barcelona - Spain. Phone: +34 902 471 511, Fax: +34 938 630 561. www.uriach.com
DATE OF PREPARATION: July 2014.