

Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм

Рафальский В. В.^{1,2}, Крикова А. В.¹, Павлюченкова Н. А.¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. Смоленск;

²ФГАУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». Калининград, Россия

Наиболее распространенной лекарственной формой низкодозовых (нд) препаратов ацетилсалициловой кислоты (АСК) для профилактического применения является кишечнорастворимая таблетка — 80,6% в структуре препаратов ндАСК, зарегистрированных на мировом фармацевтическом рынке. Препараты ндАСК представлены в основном (84,4%) в виде монопрепаратов, содержащих в качестве активного действующего вещества только АСК, чаще всего в дозе 100 мг. Содержание 81 мг АСК в препаратах широкое распространение получило только в Северной Америке, что связано с использованием неметрической системы измерений. Комбинированные препараты ндАСК с нерастворимым антацидом (магния гидроксид) имеют в мире ограниченное

применение — 1,6% от числа всех зарегистрированных на рынке препаратов, и используются преимущественно в странах бывшего СССР.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, лекарственные формы, анализ рынка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(4): 68–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>

Поступила 29/08-2017

Принята к публикации 04/09-2017

Low dosage acetylsalicylic acid: a variety of formulations

Rafalsky V. V.^{1,2}, Krikova A. V.¹, Pavlyuchenkova N. A.¹

¹FSBEI HE “Smolensky State Medical University” of the Ministry of Health. Smolensk; ²FSAEI HE “Baltiysky Federal University named after Immanuel Kant”. Kaliningrad, Russia

The most prevalent formulation of the low-dosage (ld) acetylsalicylic acid (ASA) for prevention purposes is the gut soluble pill — 80,6% of the ldASA registered in pharmacy market. Formulations of ldASA mostly presented as ASA monodrugs (84,4%), containing only ASA as active substance, predominantly as 100 mg dosage. Amount of ASA of 81 mg has become widespread only in North America, that is related to non-metric measurement system. Combinational ldASA with non-soluble antacid (magnesium hydroxide) are not broadly used throughout the

world — 1,6% of all pharmacy market registered labels, and mostly in use in the regions of former USSR.

Key words: acetylsalicylic acid, prevention, cardiovascular diseases, drug formulations, marketing analysis.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(4): 68–75
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-68-75>

АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АСК — ацетилсалициловая кислота, контр. высвоб. — препараты ндАСК с контролируемым высвобождением, кр — кишечнорастворимый, ндАСК — низкие дозы АСК, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЛП — лекарственные препараты.

Введение

Наиболее перспективным направлением современной кардиологии считают профилактику сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (ССО). Широкое внедрение в профилактику ишемической болезни сердца, атеросклероза, сахарного диабета немедикаментозных методов позволило за последние десятилетия значительно снизить в развитых странах смертность от коронарных причин [1]. В то же время, использование лекарственных препаратов (ЛП) является одним из самых простых, доступных и эффективных подходов в профилактике ССО. Одно из наиболее значимых направлений

в фармакологической профилактике заключается в рациональном применении антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. В настоящее время в мире одним из самых распространенных антитромбоцитарных ЛП является ацетилсалициловая кислота (АСК), назначаемая в низких дозах (нд). В США к 2015г 22,1% населения получал ндАСК в качестве первичной и 8,0% вторичной профилактики ССЗ [2]. Впервые целесообразность использования ндАСК была сформулирована Джоном Вейном еще в 1971г, а первые сообщения о клиническом подтверждении этой гипотезы были опубликованы в течение 70-х годов прошлого века [3].

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (4812) 55-02-75

e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

[Рафальский В. В.* — ¹д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, ²руководитель центра клинических исследований, Крикова А. В. — д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Павлюченкова Н. А. — к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации].

В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т.е. у пациентов с высоким риском ССО, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает ССО у 36 пациентов из 1 тыс., получающих ндАСК в течение 2 лет [4, 5]. Нюансы использования АСК для первичной профилактики активно обсуждаются в настоящее время и, видимо, будут уточнены в ходе идущих масштабных клинических исследований [6-8]. В качестве одного из дополнительных факторов в пользу широкого назначения АСК для профилактики ССО, рассматривается способность АСК при длительном приеме снижать частоту возникновения некоторых онкологических заболеваний, прежде всего, колоректального рака [9, 10].

В представленной публикации авторы поставили целью не столько обсуждение конкретных показаний к назначению АСК, сколько изучить особенности лекарственных форм ндАСК, присутствующих на мировом рынке, и оценить их с точки зрения использования для профилактики ССЗ. Длительный прием АСК предопределяет более высокий риск развития нежелательных реакций, лекарственных взаимодействий и прекращения приема препарата по инициативе пациента. В связи с этим, возрастает значение подходов, направленных на повышение безопасности, переносимости и приверженности пациентов терапии. Для дли-

тельного профилактического использования АСК в течение последних 40 лет промышленной фармацевцией было разработано несколько специфических лекарственных форм АСК, которые по своим характеристикам значительно отличаются друг от друга и от форм АСК, используемых в других клинических ситуациях: противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее действия. Выбор конкретной лекарственной формы ндАСК без учета ее фармацевтических и фармакологических свойств может существенно влиять как на эффективность, так и на безопасность ее использования.

Цель настоящей публикации — характеристика и сравнительный анализ лекарственных форм ндАСК, используемых для профилактики ССЗ, присутствующих на мировом фармацевтическом рынке.

Материал и методы

Для выявления ЛП ндАСК были изучены национальные реестры ЛП, представленные в свободном доступе в сети Интернет (таблица 1).

Поиск осуществлялся с применением нескольких стратегий, которые применялись для каждого национального реестра последовательно:

— Поиск по международным непатентованным наименованиям с использованием ключевых слов “ацетилсалициловая кислота”, “ацетилсалициловая”, “acetyl-

Таблица 1

Адреса национальных регистров ЛП в сети Интернет

№	Страна	Адрес регистра в сети Интернет
1	Канада	https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en
2	США	https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm
3	Австралия	https://tga-search.clients.funnelback.com
4	Аргентина	http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html
5	Малазия	http://npra.moh.gov.my/index.php
6	Сингапур	https://quest3plus.bpfk.gov.my
7	Болгария	http://www.bda.bg/en/registers/register-of-pharmaceutical-products
8	Норвегия	https://legemiddelverket.no/english/database-approved-and-marketed-pharmaceuticals
9	Швеция	https://lakemedelsverket.se/LMF/
10	Дания	http://www.produktresume.dk/docushare/dsweb/View/Collection-10
11	Франция	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php
12	Швейцария	https://www.swissmedic.ch/arzneimittel/00156/00221/00222/00230/index.html?lang=en
13	Сербия	https://www.alims.gov.rs/eng/medicinal-products/search-for-human-medicines/
14	Литва	https://lakemedelsverket.se/LMF/
15	Россия	http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx
16	Латвия	http://spc.nam.fi/english/html/humspc.html
17	Эстония	http://193.40.10.165/register
18	Великобритания	http://www.mhra.gov.uk/home
19	Австрия	http://www.pharmazie.com/
20	Греция	http://www.eof.gr/web/guest/search
21	Беларусь	http://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv
22	Казахстан	http://www.dari.kz/category/search_prep
23	Украина	http://www.drlz.com.ua
24	Армения	http://pharm.cals.am/pharm/drug_images/index.php

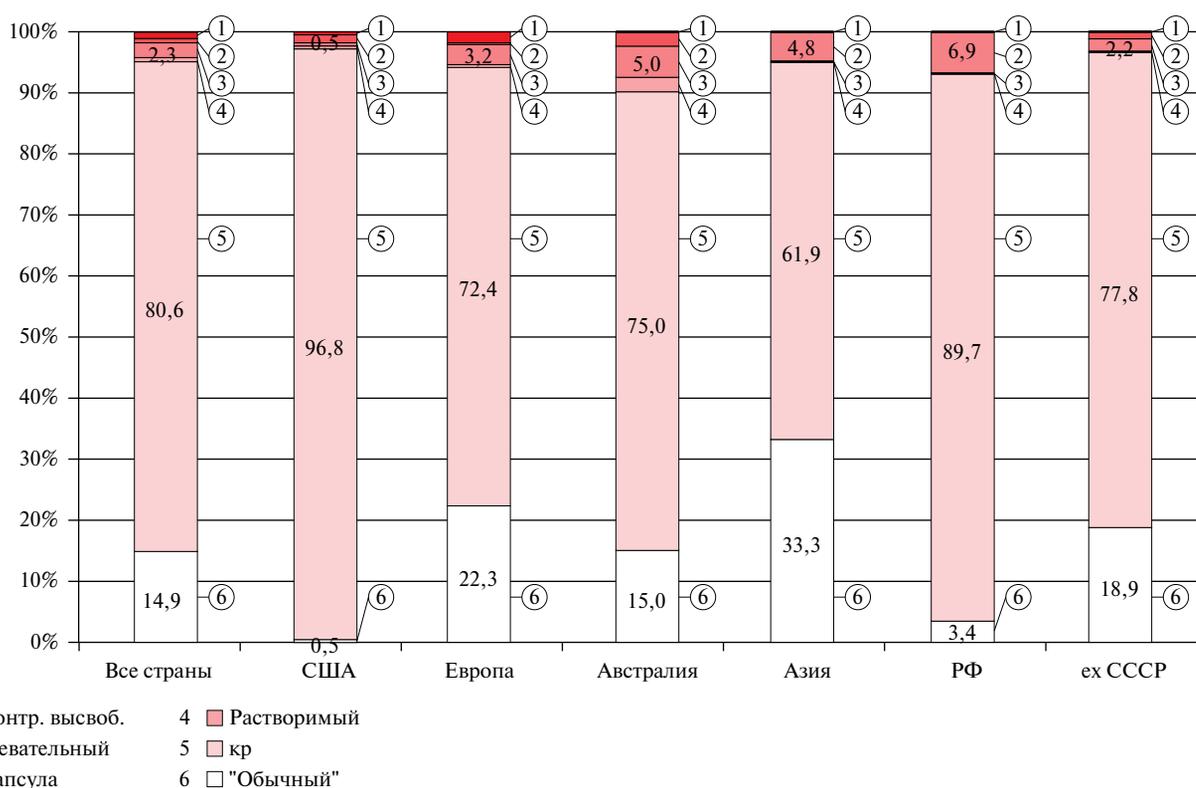


Рис. 1 Лекарственные формы ндАСК, зарегистрированные в разных регионах мира. Примечание: exСССР — страны бывшего СССР.

salicylic” и наименования АСК на официальном языке соответствующей страны.

— Поиск по торговым наименованием с использованием ключевого слова “aspirin”.

— Поиск по кодам анатомо-терапевтическо-химической классификации В01АС06 и В01АС57 в тех национальных реестрах, где подобный поиск доступен.

Все найденные результаты просматривались двумя независимыми исследователями, при этом анализировались как сведения о препарате, внесенные в реестр, так и текст инструкции. Не включали в анализ следующие формы АСК:

- в дозировке >300 мг;
- в инструкциях, к которым отсутствуют показания для профилактики ССЗ;

— ЛП, содержащие другие активные вещества, исключая длительное профилактическое применение — кофеин, кодеин, парацетамол, другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

При анализе национальных реестров и инструкций к ЛП извлекали следующую информацию:

- содержание АСК в ЛП;
- описание лекарственной формы;
- наличие или отсутствие кишечнорастворимой (кр) оболочки;
- наличие активных веществ, кроме АСК, в составе препарата;
- показания для применения.

Результаты и обсуждение

После изучения 24 национальных реестров был выявлен 691 уникальный препарат ндАСК. Число

зарегистрированных ндАСК в разных странах колебалось от 5 до 197 (медиана — 18), самое большое количество ЛП зарегистрировано в США, Австралии и Швеции — 197, 67 и 43, соответственно. При анализе по зарегистрированным лекарственным формам выявлено 6 наиболее распространенных: “обычный” ндАСК, крАСК, АСК в капсулах, формы с замедленным контролируемым высвобождением (контр.высвоб.) АСК, порошок АСК для приготовления раствора, жевательная таблетка АСК. Под “обычным” АСК авторы понимали препараты АСК, не покрытые оболочкой или покрытые оболочкой, не изменяющей фармакокинетику препарата.

В изученных странах, наиболее часто препараты ндАСК производятся в форме крАСК и “обычного” АСК — 80,6% и 14,9% от числа всех зарегистрированных ндАСК (рисунок 1). При этом существуют отличия между регионами — в Северной Америке 96,8% ндАСК выпускаются в форме кр ЛП, в Европе и Австралии доля таких ЛП несколько ниже — 72,4% и 75%, соответственно. АСК в капсулах выпускается достаточно редко — 2,3% от всех зарегистрированных ЛП. При этом в 98% случаев АСК, производимая в капсулах — это комбинированные ЛП ндАСК с другими антиагрегантами, такими как дипиридамолом или клопидогрел. На долю всех остальных лекарственных форм ндАСК (формы с контр.высвоб., порошок для приготовления шипучего раствора, жевательная таблетка АСК) приходится ~2% от числа всех зарегистрированных ЛП.

Монопрепараты и комбинированные препараты ндАСК, представленные на мировом фармацевтическом рынке

Группа	Активные вещества	Доля в структуре зарегистрированных ЛП, %
Монопрепараты АСК	АСК	84,4
Комбинированные препараты: АСК +		15,6
Антитромботики	АСК + клопидогрел	5,5
	АСК + дипиридамол	5,2
Другие препараты, применяемые при ССЗ	Статины, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы	1,7
Нерастворимые антациды	Гидроксид магния ¹	1,6
Ингибиторы протонной помпы	АСК + омепразол	0,1
Другие	Витамины, глицин, ω-3 жирные кислоты	1,4

Примечание: ¹ — учитывались только те препараты ндАСК, в которых гидроксид магния был заявлен в инструкции как активный компонент.

На рынках стран, реестры которых были изучены, препараты ндАСК представлены в основном (84,4%) в виде монопрепаратов, содержащих в качестве активного действующего вещества только АСК. Комбинированные ЛП АСК, содержащие другие активные вещества регистрируются намного реже — 15,6% (таблица 2). Наиболее часто ндАСК в одной лекарственной форме комбинируется с другими анти тромботиками — дипиридамом или клопидогрелом — 5,2% и 5,5% от общего числа зарегистрированных ЛП ндАСК, соответственно.

Обращает на себя внимание наличие фиксированных комбинаций ндАСК с другими препаратами, действующими на сердечно-сосудистую систему: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), β-адреноблокаторы, и статины — 1,7% от числа всех зарегистрированных форм ндАСК. Чаше всего выпускаются комбинации, включающие АСК, один антигипертензивный препарат: бисопролол или рамиприл, и один статин — аторвастатин. В настоящее время подобные фиксированные комбинации, объединяемые



Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100

ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

инфаркта миокарда
ишемического инсульта
стабильной и нестабильной
стенокардии
тромбозов глубоких вен
тромбоэмболии после операций

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И ФАРМАЦЕВТОВ.

1. Тромбо АСС занимает 1-е место по количеству назначений специалистами среди препаратов АСК (ВО1АС06) по данным отчета Осень 2016 (3 кв 2016 - 4 кв 2016) ООО «Илосс Комкон»

2. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель: «Г.Л. Фарма ГмбХ», Австрия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

реклама
RUS-GPS-THR-NON-05-2017-638

VALEANT

Таблица 3

Частота использования разных доз АСК в составе препаратов ндАСК

Доза АСК в препарате, мг	Комбинированные препараты		Монопрепараты	
	n	%	n	%
20	2	1,9	0	0,0
25	36	33,6	0	0,0
30	0	0,0	8	1,4
50	0	0,0	16	2,7
75	29	27,1	95	16,3
80	0	0,0	12	2,1
81	1	0,9	218	37,5
100	35	32,7	157	27,0
150	4	3,7	34	5,8
160	0	0,0	21	3,6
162	0	0,0	1	0,2
162,5	0	0,0	4	0,7
300	0	0,0	16	2,7
ИТОГО	107		582	

общей концепцией универсальной таблетки для профилактики ССЗ (“полипилл”), зарегистрированы в ряде стран Европы и США. На момент окончания подготовки статьи авторы не располагали информацией о регистрации подобных препаратов в России.

Достаточно редко (1,4%) встречаются комбинации ндАСК с “активными” веществами, целесообразность использования которых в заявленных дозах и лекарственных формах для профилактики ССЗ, как минимум, не доказана в клинических исследованиях. Например, глицин, некоторые витамины, ω -3 жирные кислоты. Фиксированные комбинации с веществами, контролирующими кислотность желудочного содержимого, не получили широкого распространения. Комбинация ндАСК и омега-3 жирных кислот зарегистрирована только в США: <0,1% в структуре препаратов ндАСК.

Отдельного обсуждения требует оценка места препаратов ндАСК, содержащих низкие дозы нерастворимых антацидов, чаще всего магния гидроксида в дозе 15-30 мг. Доля подобных средств в общей структуре зарегистрированных препаратов ндАСК низкая и составляет 1,6%. Однако на фармацевтическом рынке РФ и некоторых стран СНГ ситуация с подобными препаратами отличается — число зарегистрированных ЛП ндАСК + нерастворимый антацид существенно выше чем в других странах мира — 15,4% и 1,6%, соответственно. Характерно, что подобные комбинированные препараты присутствуют только на рынке трех стран — России, Украины и Армении — 15,4%, 6,9%, 16,7%, соответственно, от числа всех зарегистрированных ндАСК. Стоит отметить, что только в этих трех странах в официальных инструкциях низкие дозы маг-

ния гидроксида заявлены в качестве активного действующего вещества, в то время как в инструкциях к аналогичным препаратам того же производителя в Дании, Белоруссии, Казахстане и странах Прибалтики (Литва, Латвия, Эстония), магния гидроксид заявлен как фармакологически неактивное вещество. Таким образом, препараты ндАСК + нерастворимый антацид имеют крайне ограниченное использование на мировом рынке препаратов ндАСК, при этом в большинстве стран они зарегистрированы как монопрепараты АСК, не имеющие никаких фармакологических преимуществ перед “обычным” АСК.

Ранее обсуждали вопросы о нецелесообразности комбинирования ндАСК и низких доз нерастворимых антацидов, при этом указывали, что подобные дозы магния гидроксида не имеют никаких фармакодинамических обоснований для включения в состав препаратов ндАСК [11]. Это связано с тем, что низкие дозы антацидов не влияют на кислотность желудочного содержимого, в свою очередь нерастворимые антациды не являются источником ионов магния, т.к. не обладают системной биодоступностью. Хорошо известно, что прием антацидов на фоне терапии НПВП, в т.ч. и АСК не имеет каких-либо преимуществ по безопасности. В этой связи, необходимо отметить, что уже начиная с 1998г, в рекомендациях по профилактике и лечению НПВП-гастропатии, четко обозначено, что антациды, в отличие от ингибиторов протонной помпы, не обладают эффективностью ни в качестве терапевтического, ни в качестве профилактического средства, даже если используются в высоких дозах (400-600 мг по магния гидроксиду) [12, 13]. Также необходимо учитывать, что не существует опубликованных клинических исследований, в которых оценивались клинические доказательства эффективности по предупреждению сердечно-сосудистых событий препаратов ндАСК, содержащих нерастворимые антациды.

Вероятно, официальные регистрирующие ведомства Дании, Белоруссии, Казахстана, Литвы, Латвии и Эстонии руководствовались сходными соображениями, требуя отнести в инструкции магния гидроксид в раздел “вспомогательные вещества”.

При обсуждении комбинированных препаратов ндАСК существует один недостаточно освещенный в отечественной литературе аспект, нередко приводящий к некорректному использованию результатов отдельных исследований. Дело в том, что в отечественных публикациях для обозначения препаратов ндАСК, содержащих нерастворимые антациды, иногда некорректно используют термин “буферизированные аспиринны”.

Под термином “буферизированные аспиринны” в зарубежной литературе подразумевают

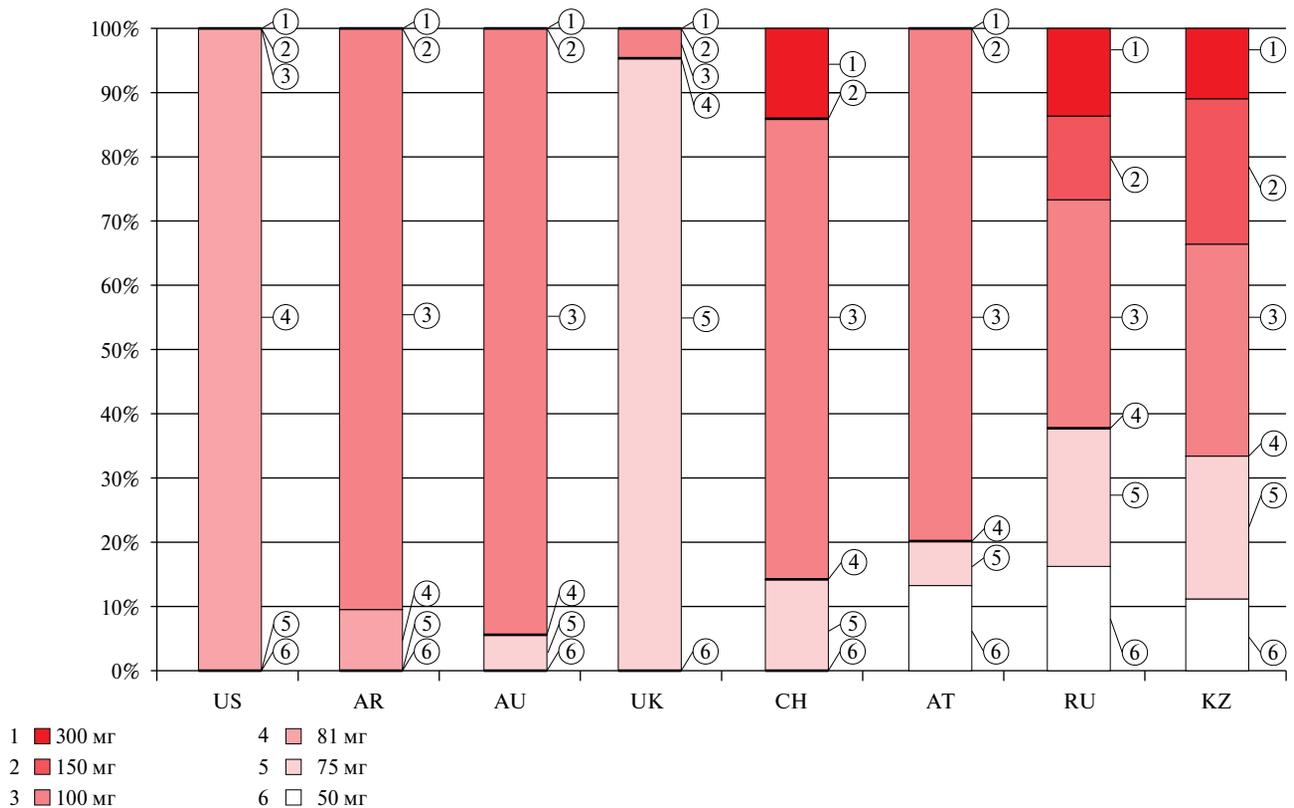


Рис. 2 Разнообразие дозировок АСК в монопрепаратах ндАСК, зарегистрированных в разных странах.
 Примечание: AR — Аргентина, AT — Австрия, AU — Австралия, CH — Швейцария, KZ — Казахстан, RU — Россия, UK — Великобритания, US — США.

совершенно другую лекарственную форму, а именно, порошок или таблетку для создания шипучего раствора АСК, как правило, содержащую кальция карбасалат [14]. Идея, явившаяся предпосылкой разработки подобных “буферизированных” форм ндАСК, заключается в попытке ускорить процесс всасывания АСК из желудочно-кишечного тракта за счет использования шипучего раствора, тем самым пытаясь снизить время контакта АСК со слизистой. Однако, такая концепция не нашла своего подтверждения в клинических исследованиях — использование “буферизированных” форм АСК не привело к снижению развития симптомов НПВП-гастропатии [15]. В настоящее время ЛП “буферизированной” АСК имеют ограниченное использование и зарегистрированы только в Нидерландах и Японии, однако и в этих странах их доля в общей структуре потребления ндАСК не высока, например, в Японии она не превышает 14,4% [16]. В РФ подобные препараты ндАСК не зарегистрированы.

Необходимо обратить внимание на очевидные ограничения использования доказательств, полученных в клинических исследованиях “буферизированных аспиринов”, для оценки эффективности и безопасности других лекарственных форм ндАСК,

в частности, форм, содержащих нерастворимые антациды. Тем не менее, подобное некорректное использование литературных данных нередко можно встретить в отечественной литературе. Вероятно, это связано с полным отсутствием серьезных клинических исследований и публикаций по препаратам ндАСК, содержащим нерастворимые антациды, и в связи с этим, попыткой адаптировать данные, полученные в исследованиях сходных препаратов. Возможно, подобные допущения некорректны, т.к. это разные лекарственные формы с разной фармакокинетикой и, потенциально разным взаимодействием со слизистой желудочно-кишечного тракта. Хорошо известно, что доза ЛП имеет решающее значение в реализации терапевтического действия. С учетом этого закона фармакотерапии сложно представить ЛП, эффект которого настолько сильно зависит от выбранной дозы как у аспирина. В связи с этим, анализ существующих вариаций в дозировках ндАСК, присутствующих на рынке, имеет значительный практический интерес.

Авторами установлено, что среди препаратов ндАСК, зарегистрированных в 24 странах мира, доза АСК, используемая в составе ЛП, существенно колеблется, при этом имеет значительные региональные различия (рисунок 2). Всего выявлено 13

Классификация лекарственных форм ндАСК

Классификационный признак	Варианты лекарственных форм
Доза ндАСК в ЛП, мг	20, 25, 50, 75, 80, 81, 100, 150, 160, 162, 162,5
Количество активных веществ	Монопрепарат АСК Комбинированный препарат
Лекарственная форма	Таблетка Капсула Капсула с контр.высвоб. Саше для приготовления шипучего раствора
Характеристика оболочки таблетки	Растворимая в желудочном соке Нерастворимая в желудке (кр)

вариантов дозировок АСК — 10, 25, 30, 50, 75, 80, 81, 100, 150, 160, 162, 162.5 и 300 мг (таблица 3). Дозы 20 мг и 25 мг используются исключительно в комбинированных препаратах: АСК + дипиридамол. Препараты с дозой АСК 30 мг производятся крайне редко — 1,4% (таблица 3).

Наиболее часто в препаратах ндАСК используются дозы АСК 81 мг и 100 мг, что составляет 37,5% и 27,0% всех зарегистрированных монопрепаратов ндАСК. Доза 100 мг также является самой распространенной (32,7%) при производстве комбинированных препаратов. Содержание АСК 75 мг встречается реже — 16,3% в монопрепаратах и 27,1% в комбинированных ЛП ндАСК.

На рисунке 2 отмечены существенные различия в содержании АСК в препаратах, зарегистрированных в разных странах. Кроме США, Канады и Великобритании, самой распространенной дозой АСК в препаратах ндАСК является 100 мг. В США и Великобритании наиболее часто выпускаются препараты с содержанием АСК 81 мг и 75 мг, соответственно. В России и странах бывшего СССР (Казахстан, Армения) препараты ндАСК представлены широким спектром дозировок, среди которых в России наиболее распространены лекарственные формы, содержащие 100 мг (34,2%) и 75 мг (21,1%).

Нередко у врачей, особенно после изучения публикаций, подготовленных в США или Канаде, возникает закономерный вопрос: почему в клинических руководствах, созданных в Северной Америке [17] преимущественно рекомендуется использовать АСК в дозе 81 мг? Может сложиться ложное представление, что эта доза более обоснована, более “выверена” с точки зрения эффективности или безопасности, раз она приведена с точностью до 1 мг. На самом деле, объяснение лежит в другой плоскости и связано с использованием неметрической системы мер в США и Канаде. Принимая этот факт в расчет, можно убедиться, что 81 мг равен $1\frac{1}{5}$ грана (1,2 грана) или 0,075 унции. При использовании неметрической системы мер (U. S. Customary System), фармацевты США

и Канады также последовали закону “круглых чисел”, как и фармацевты Европы, предлагая лекарственные формы с дозами АСК, кратными “круглым числам”.

В настоящее время не существует доказательств, что в рекомендуемом диапазоне доз (75–150 мг), та или иная доза ндАСК имеет преимущество по эффективности и безопасности [18]. Рекомендации, присутствующие в некоторых североамериканских руководствах использовать дозу 81 мг, связаны с тем, что в США не существует других вариантов дозировок ндАСК, а следующая по возрастанию доза аспирина — 325 мг уже рекомендуется в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства.

Таким образом, на мировом фармацевтическом рынке представлено значительное количество лекарственных форм ндАСК, которые оправдано классифицировать с использованием следующих признаков — содержание АСК в препарате; наличие других фармакологически активных веществ кроме АСК; лекарственная форма; характеристика оболочки (таблица 4).

Заключение

При изучении 24 национальных реестров ЛП был выявлен 691 уникальный препарат ндАСК, при этом количество зарегистрированных наименований в разных странах колебалось от 5 до 197 (медиана — 18), самое большое число ндАСК зарегистрировано в США (197), Австралии (67) и Швеции (43). В настоящее время наиболее распространенной в мире лекарственной формой ндАСК является крАспирин, доля которого в общей структуре зарегистрированных ЛП составляет 80,6%. В отдельных странах (США, Канада) распространенность подобных лекарственных форм превышает 95% от числа всех зарегистрированных ндАСК. Гораздо более скромную долю рынка — 14,9% и 2,3% от числа всех зарегистрированных препаратов занимают “обычный”, ндАСК и АСК в капсулах. Препараты ндАСК представлены в основном в виде монопрепаратов АСК, содержащих в качестве активного действующего

шего вещества только АСК (84,4%). Производителями используются 13 вариантов дозировок ндАСК, существуют значительные различия в использовании тех или иных доз в различных странах. Самой распространенной дозой ндАСК является 100 мг, широкое распространение препаратов с дозой АСК 81 мг характерно для США и связано с использованием в стране неметрической системы измерений. Наиболее часто АСК в одной лекарственной форме комбинируется с другими анти тромботиками —

дипиридамолом (5,2%) или клопидогрелом (5,5%). Комбинированные препараты “АСК + нерастворимый антацид (магния гидроксид)” имеют ограниченное применение — 1,6% от числа всех зарегистрированных препаратов ндАСК. Причем, в отличие от РФ, Украины и Армении, в др. странах — Дания, страны Прибалтики, Казахстан, такие препараты зарегистрированы как монопрепараты АСК, а магния гидроксид рассматривается как фармакологически неактивное вещество.

Литература

- Berg J, Björck L, Lappas G, et al. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. *BMC cardiovascular disorders* 2014; 14: 9.
- Stuntz M, Bernstein B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012-2015. *Preventive medicine reports* 2017; 5: 183-6.
- Björklund L, Wallander MA, Johansson S, et al. Aspirin in cardiology-benefits and risks. *Int J Clin Pract* 2009; 63(3): 468-77.
- Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324 (7329): 71-86.
- Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e89S-119.
- Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164 (12): 836-45.
- Ostergaard L, Fosbol EL, Roe MT. The Role of Antiplatelet Therapy in Primary Prevention. A Review. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (9): 1294-306.
- Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016.
- Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA oncology* 2016.
- Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2015.
- Rafalskiy V, Krikova A. Clinical pharmacology of acetylsalicylic acid and features of dosage forms — the key to effective and safe use for the prevention of thrombosis. *Medicinsky Sovet* 2016; (5): 26-33. Russian (Рафальский В.В., Крикова А.В. Клиническая фармакология ацетилсалициловой кислоты и особенности лекарственных форм — ключ к эффективному и безопасному применению для профилактики тромбозов. *Медицинский Совет* 2016; 5: 26-33).
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (3): 728-38.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (11): 2037-46.
- du Pre BC, van Laake LW. Buffered aspirin: what is your gut feeling? *Netherlands Heart Journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2014; 22 (3): 105-6.
- Jaspers Focks J, Tielemans MM, van Rossum LG, et al. Gastrointestinal symptoms in low-dose aspirin users: a comparison between plain and buffered aspirin. *Netherlands Heart Journal: monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 2014; 22 (3): 107-12.
- Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52 (3): 181-91.
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *JACC* 2010; 56 (24): 2051-66.
- Serebruany VL, Steinhilb 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.