

БУФЕРНЫЕ ФОРМЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
О. Веселова¹, кандидат медицинских наук,
Л. Эверт^{2,3}, доктор медицинских наук,
Е. Окладникова¹, кандидат медицинских наук,
М. Анисимова¹,
И. Брюханова¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

³Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова

Министерства образования и науки РФ,
Медико-психолого-социальный институт, Абакан

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Рассматриваются вопросы эффективности и безопасности применения буферной формы ацетилсалициловой кислоты в терапевтической практике.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, Кардиомагнил, тромбоциты, тромбоксан А2, сердечно-сосудистые заболевания.

Важнейшей медицинской и социальной проблемой является прогрессирующий рост инвалидизации и смертности вследствие тромбоэмболических осложнений. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают >1 млн человек. Среди ССЗ ведущее место занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 51% и инсульт – 27%, развитие которых обусловлено атеросклеротическим поражением коронарных и церебральных артерий [4, 6].

Атеротромбоз отражает тесную связь 2 процессов – атеросклероза, вследствие которого образуется атеросклеротическая бляшка, и тромбоза, возникающего на ее поверхности при повреждении. В патогенезе сосудистых катастроф тромбообразование остается ключевым фактором, следовательно, препараты, действующие на систему гемостаза, являются необходимым средством для профилактики и лечения последствий данного патологического процесса. Основным средством терапии атеротромбоза и его осложнений служат лекарственные препараты, влияющие на функцию тромбоцитов. Один из наиболее изученных препаратов, подавляющих функцию тромбоцитов, – ацетилсалициловая кислота (АСК).

В основе антитромбоцитарного действия АСК лежит ее способность необратимо блокировать циклооксигеназу (ЦОГ). ЦОГ – широко распространенный, связанный с мембранами фермент, действующий катализатор биосинтеза простагландинов и других эйкозаноидов.

Ингибирование происходит за счет ацетилирования серинового остатка фермента, что ведет к блокированию доступа арахидоновой кислоты к каталитическому центру ЦОГ. Снижение активности ЦОГ приводит к уменьшению синтеза тромбоксана А2

(ТХА2) в тромбоцитах — мощного стимулятора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Антагонист ТХА2 — простаглицлин синтезируется клетками эндотелия сосудов. Он подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Если блокада ТХА2 происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ1 в тромбоцитах, то эффекты АСК на образование простаглицлина осуществляются за счет как ЦОГ1, так и ЦОГ2. При этом малые и даже средние дозы АСК при достаточном влиянии на образование ТХА2 минимально угнетают синтез простаглицлина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ2 к АСК. Существенное значение имеет тот факт, что тромбоциты под действием АСК не способны продуцировать ТХА2 в течение всего оставшегося времени их жизни, и только вновь образующиеся тромбоциты являются функционально полноценными [4].

АСК — препарат с антитромбоцитарной эффективностью, доказанной многочисленными рандомизированными и плацебоконтролируемыми исследованиями; основной сферой его применения является первичная и вторичная профилактика ССЗ [3, 15, 18].

При назначении АСК пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента *ST* частота инфаркта миокарда (ИМ) и смертность снижались в 2 раза. Сравнительных исследований различных доз АСК не проводилось, однако по данным существующих рекомендаций, оптимальной является доза 75–325 мг/сут. При этом рекомендовано как можно более раннее начало приема АСК в стартовой дозе 150–300 мг с переходом в дальнейшем на поддерживающую — 75–100 мг [16].

Эффективно назначение АСК и при ОКС с подъемом сегмента *ST*. Так, в исследовании ISIS-2 показано, что прием АСК снижал относительный риск смертельного исхода на 23% (в той же степени, что и применение стрептокиназы), а совместное использование АСК и тромболитической терапии — на 42% [22]. В современных рекомендациях по лечению ОКС с подъемом сегмента *ST* оговорено, что при отсутствии противопоказаний АСК следует назначать всем пациентам с трансмуральным ИМ [23].

АСК является неотъемлемым компонентом терапии после проведения ангиопластики и (или) стентирования коронарных артерий. Согласно рекомендациям АСС/АНА по проведению интракоронарных вмешательств, пациент, исходно принимавший АСК, непосредственно перед вмешательством должен принять 75–325 мг препарата. Возможен также прием АСК в дозе 325 мг не менее чем за 2 ч (предпочтительнее — за 24 ч) до проведения ангиопластики или стентирования. В дальнейшем рекомендовано принимать АСК в дозе 75–150 мг/сут неопределенно долгое время [15, 25].

Безопасность АСК также подтверждена клиническими исследованиями у пациентов с патологией сердца и сосудов [3, 15, 18].

Ульцерогенное воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — наиболее частый побочный эффект АСК, основными проявлениями которого являются диспепсические расстройства (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области и т.д.) и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки (СО) ЖКТ.

Возникновение ульцерогенного эффекта обусловлено как локальным, так и системным воздействием АСК. Локаль-

ный эффект заключается в прямом повреждающем действии АСК на СО желудка (СОЖ), особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупинки препарата. Системный эффект связан с ингибированием ЦОГ1 и последующей блокадой синтеза ПГЕ2 и ПГФ2а, оказывающих защитное действие в отношении СОЖ. Считается также, что только снижения концентрации эндогенных ПГ недостаточно для возникновения повреждений СОЖ; существенная роль в их развитии принадлежит пепсину и соляной кислоте [7]. На фоне приема АСК нарушается защитный слизистый барьер, а при снижении интрагастрального уровня $pH < 4$ усиливается обратная диффузия ионов водорода в СОЖ [5, 11]. Накопление АСК в СОЖ нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структурных повреждений в виде язв и эрозий и, как следствие, к желудочным кровотечениям [24].

Важно отметить, что для первичной профилактики ССЗ преимущества АСК с учетом ее безопасности менее убедительны, чем для вторичной профилактики. В каждом случае необходимо оценивать риск развития тромботических событий, с одной стороны, и кровотечений — с другой [9].

С целью уменьшения ульцерогенного действия в настоящее время используют защищенные формы АСК — буферные и кишечнорастворимые. Буферная форма представляет собой комбинацию АСК с невсасывающимся антацидом, выполняющим роль кислотного буфера. При приеме буферных форм всасывание АСК начинается в желудке.

Примером буферной формы АСК является препарат Кардиомагнил, который содержит невсасывающийся антацид — гидроксид магния. Кишечнорастворимые формы (например, Тромбо АСС и Аспирин Кардио) имеют защитную оболочку, обеспечивающую всасывание АСК в тонкой кишке и позволяющую защитить СОЖ от повреждающего действия кислоты. В большинстве ранее выполненных работ по изучению влияния АСК на СО ЖКТ изучали состояние СОЖ и двенадцатиперстной кишки, но не тонкой кишки.

С появлением капсульной эндоскопии появилась возможность оценить воздействие АСК и на СО тонкой кишки [11]. Оказалось, что кишечнорастворимая оболочка не защищает в полной мере тонкую кишку от неблагоприятного воздействия АСК. Как показало исследование Н. Endo и соавт. [13], частота возникновения эрозий и язв в СО тонкой кишки при приеме кишечнорастворимой формы АСК оказалась существенно выше, чем при использовании буферной формы [13].

Y. Hirata и соавт. продемонстрировали [17], что при практически одинаковой частоте явных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии обычной и кишечнорастворимой АСК риск снижения гемоглобина в последнем случае возрастал (хотя различия и не достигали статистической значимости; $p=0,06$) [17]. Для повышения безопасности длительной антитромбоцитарной терапии и уменьшения ульцерогенного воздействия АСК буферные формы могут быть более предпочтительными, чем кишечнорастворимые. Как уже отмечалось, в состав буферных форм входит невсасывающийся антацид, оказывающий защитный эффект на СОЖ. Механизм гастропротективного действия невсасывающихся антацидов, в том числе гидроксида магния, заключается в создании защитной пленки на СОЖ, нейтрализации повреждающих СО факторов (соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, лизолецитина) и повышении устойчивости СОЖ к повреждению [14].

З.С. Баркаган и Е.Ф. Котовщикова [1] сравнили побочные эффекты 3 лекарственных форм АСК: обычной, кишеч-

норастворимой (препарат Тромбо АСС) и буферной. Частота желудочно-кишечных расстройств (тошнота, изжога, боли в эпигастральной области) оказалась самой высокой при использовании обычной АСК, а наименьшей — у больных, принимавших Кардиомагнил.

В исследовании А.Л. Верткина и соавт. [2] проявления диспепсии оказались менее выраженными, а частота эрозивного поражения СОЖ и двенадцатиперстной кишки — ниже у пациентов, принимавших Кардиомагнил.

В этой же работе проведен фармакоэкономический анализ применения разных форм АСК. Эффективность лечения составила 77,5% в группе Кардиомагнила и 35% — у получавших Тромбо АСС. С учетом частоты возникновения гастропатии и затрат на ее лечение затраты на единицу эффективности в группе Кардиомагнила оказались в 4,3 раза ниже, чем у пациентов, принимавших Тромбо АСС. Таким образом, данное исследование показало, что назначение Кардиомагнила целесообразно и оправдано не только с клинических, но и с финансовых позиций.

Сравнительный анализ влияния длительной (не менее 1 года) терапии АСК на морфофункциональное состояние СОЖ у пациентов с ССЗ проведен Э.П. Яковенко и соавт. [10]. В группе пациентов, получавших Кардиомагнил, реже возникали эпигастральные боли и симптомы постпрандиальной диспепсии (соответственно у 30 и 55%; $p < 0,05$), эритематозно-геморрагические изменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки без язв и эрозий (у 43 и 61%; $p < 0,05$) и меньшей была тяжесть поражения СО, выраженная в баллах по шкале Lanza (соответственно 4,4 и 10,9 балла; $p < 0,05$), по сравнению с препаратом Тромбо АСС. При проведении фармакологических проб обнаружено повышение интрагастрального уровня рН в группе пациентов, принимавших Кардиомагнил (с 2,1 до 2,7; $p > 0,05$). У получавших Тромбо АСС, напротив, отмечено небольшое снижение уровня рН (с 2,7 до 2,4; $p > 0,05$). Выявленное в данной работе повышение интрагастрального уровня рН у пациентов, принимавших Кардиомагнил, является, по мнению исследователей, важным фактором, объясняющим меньшую частоту диспепсических расстройств и лучшую переносимость буферной формы АСК.

Современные фармацевтические технологии позволяют изменять в определенном диапазоне фармакокинетические параметры перорально принимаемого лекарственного средства. Как правило, эти технологии направлены на повышение биодоступности лекарственного вещества.

Биодоступность является существенным фактором, определяющим характеристики препарата. В случае лекарственных форм АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, их всасывание происходит в верхних отделах тонкой кишки, откуда АСК по портальной вене поступает в печень, где подвергается деацетилированию с образованием неактивного салицилата. Обычная и буферная формы АСК начинают всасываться в желудке, где низкий уровень рН предотвращает деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Концентрация АСК в плазме крови достигает пика через 30–40 мин после приема [19]. В отличие от желудка уровень рН в тонкой кишке почти нейтральный, поэтому инактивация АСК с образованием неактивного салицилата происходит быстрее.

Поскольку всасывание кишечнорастворимых форм замедлено, концентрация АСК в плазме крови становится мак-

симальной лишь через 3–4 ч после приема. По этой причине биодоступность кишечнорастворимой формы АСК ниже, чем обычной и буферной.

Согласно рекомендациям, для первичной и вторичной профилактики ССЗ в настоящее время применяют низкие (75–150 мг/сут) дозы АСК, что обосновано как с экспериментальной, так и с клинической точек зрения. Для лечения большинства ССЗ минимально эффективной признана доза АСК 75 мг/сут. Препарат Кардиомагнил содержит низкие дозы АСК, соответствующие российским и международным рекомендациям. Он выпускается в 2 дозировках: 75 мг (+15,2 мг гидроксида магния) и 150 мг АСК (+30,4 мг гидроксида магния). Входящий в состав Кардиомагнила гидроксид магния не влияет на биодоступность АСК и обеспечивает защиту СО ЖКТ от воздействия АСК [1].

В последнее время все чаще обсуждаются вопросы об оптимальной диагностике аспиринорезистентности и механизмах ее развития. Исследования Е.А. Савченко и соавт. показали [8], что достоверной разницы в частоте резистентности к разным формам АСК у больных ИБС не установлено, и при выявлении больных, резистентных к АСК, антитромботическая терапия должна усиливаться добавлением к АСК тиенопиридинов.

Таким образом, АСК остается наиболее доступным и широко распространенным антитромботическим препаратом, используемым для вторичной профилактики ССЗ. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смертности в группах высокого риска подтверждена результатами контролируемых исследований и метаанализов. Подтверждены преимущества буферной формы АСК (Кардиомагнил) над кишечнорастворимой (препарат Тромбо АСС), касающиеся безопасности длительного лечения.

Литература

1. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // *Клин. фармакол. и тер.* – 2004; 13 (3): 1–4.
2. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. РМЖ // *Кардиология.* – 2009; 17 (9): 570–5.
3. Гиляров М.Ю. Место ацетилсалициловой кислоты в терапии атеротромбоза и его осложнений // *Фарматека.* – 2011; 15: 40–3.
4. Житникова Л.М. Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: клинические рекомендации для практикующих врачей // *РМЖ.* – 2012; 14: 708–13.
5. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клин. медицина.* – 2000; 78 (3): 4–10.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардионеврологические аспекты антиромбоцитарной терапии во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология.* – 2011; 9: 75–81.
7. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. Гевискон при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Врач.* – 2015; 5: 26–30.
8. Савченко Е.А., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. и др. Зависит ли аспиринорезистентность от формы аспирина и метаболической активности тромбоцитов у больных с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования // *Сибирское мед. обозрение.* – 2008; 4: 32–7.
9. Сычев Д.А. Ацетилсалициловая кислота // *Справочник поликлинического врача.* – 2015; 1: 51–3.
10. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // *Сердце.* – 2013; 12 (3): 145–50.

11. Brooks P., Day R. Nonsteroidalantiinflammatory drugs – differences and similarities // N. Engl. J. Med. – 1991; 324 (24): 1716–25.

12. Chen Z. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke // Lancet. – 1997; 349: 1641–9.

13. Endo H., Sakaib E., Higurashib T. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy // Dig. Liver Dis. – 2012; 44: 833–8.

14. Gasbarrini G., Andreone P., Baraldini M. et al. Antacids in gastric ulcer treatment: evidence of cytoprotection // Scand. J. Gastroenterol. – 1990; 25 (Suppl. 174): 44–7.

15. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. Published online: December 17, 2012.

16. Hamm C., Bassand J., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart. J. – 2011. Epub. a head of print.

17. Hirata Y., Kataoka H., Shimura T. et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin // Scand. J. Gastroenterol. – 2011; 46: 803–9.

18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013; 31 (7): 1281–357.

19. Patrono C., Collier B., Dalen J. et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects // Chest. – 2001; 199: 39–63.

20. Sandercock P., Counsell C., Gubitz G. et al. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008; 16: CD000029.

21. The International Stroke Trial Collaborative Group The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke // Lancet. – 1997; 349: 1569–81.

22. The ISIS-2 Collaborative Group Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // Lancet. – 1988; 2: 349–60.

23. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2008; 29: 2909–45.

24. Wallace J., McKnight G. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidalantiinflammatory drugs and endothelin // Gastroenterology. – 1990; 99 (2): 295–304.

25. Wijns W., Olh P., Anchin N. et al. ESC Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J. – 2010; 31: 2501–55.

CARDIOMAGNYL: EFFICACY AND SAFETY

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert**^{2,3}, MD; **E. Okladnikova**¹, Candidate of Medical Sciences; **M. Anisimova**¹; **I. Bryukhanova**¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

³Medical and Psychosocial Institute, N.F. Katanov Khakass State University, Ministry of Education and Science, Abakan

The paper considers the efficiency and safety of using a buffered acetylsalicylic acid (ASA) formulation in therapeutic practice. It shows its advantage over other ASA formulations.

Key words: acetylsalicylic acid, Cardiomagnyl, platelets, thromboxane A2, cardiovascular diseases.