

В.В. РАФАЛЬСКИЙ^{1,2}, д.м.н., профессор, А.В. КРИКОВА¹, д.м.н.¹ Смоленский государственный университет Минздрава России² Институт клинической фармакологии, Смоленск

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ –

КЛЮЧ К ЭФФЕКТИВНОМУ И БЕЗОПАСНОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ

В настоящее время низкодозовая ацетилсалициловая кислота (АСК) является основным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании в качестве профилактического средства АСК имеет фармакокинетические и фармакодинамические особенности, понимание которых принципиально важно при использовании препарата в качестве антитромботика. В частности, максимальная антитромботическая эффективность АСК развивается при использовании низких доз в диапазоне 75–150 мг/сут. Показана возможность снижения антитромботической активности АСК при совместном применении с некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Наиболее серьезной нежелательной реакцией при приеме АСК является кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мерами профилактики которого являются: использование низких доз АСК, учет факторов риска со стороны пациента и выбор оптимальной лекарственной формы АСК, предотвращение лекарственных взаимодействий. Используется несколько лекарственных форм АСК. Так, кишечнорастворимые формы не только улучшают переносимость препарата, но и предупреждают кровотечения из ЖКТ. Использование АСК в комбинации с антацидами не приводит к снижению гастротоксичности АСК.

Ключевые слова:

ацетилсалициловая кислота

профилактика

сердечно-сосудистые заболевания

Одним из важнейших направлений современной кардиологии является профилактика развития сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. Широкое внедрение практики первичной профилактики ишемической болезни сердца в развитых странах позволило значительно снизить смертность от коронарных причин за последние десятилетия [1]. Одним из самых простых, доступных и эффективных подходов в профилактике СС-осложнений является применение антитромбоцитарных препаратов (АТП). В частности, возможность применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) как АТП впервые была сформулирована Джоном Вейном еще в 1971 г., а первые сообщения о клиническом подтверждении данной гипотезы были опубликованы в течение 1970-х гг. [2]. В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т. е. у пациентов с высоким риском СС-осложнений, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает рецидивы СС-осложнений у 36 пациентов из 1 000, получающих АСК в течение 2 лет [3, 4].

В то же время целесообразность использования АСК в качестве первичной профилактики менее очевидна [5], особенно при попытке поиска доказательств с помощью метаанализов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Не исключено, что свой вклад вносит высокая гетерогенность объединяемых данных, т. к. при анализе более гомогенных популяций в ряде случаев удается показать относительно высокую эффективность применения АСК для первичной профилактики, например, у мужчин 40–69 лет без повышенного риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. Строго говоря, решающим моментом для оценки целесообразности использования АСК для профилактики является оценка соотношения пользы, заключающейся в предотвращенных СС-осложнениях, и вреда, под которым обычно подразумевается кровотечение из ЖКТ (*рис.*). У пациентов после перенесенных СС-событий (инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия и др.) риск развития осложнений в десятки раз выше, чем у пациентов, у которых присутствуют только факторы риска. Окончательного объективного решения вопроса по оценке факторов риска пока не существует, особенно у пациентов с умеренным риском развития осложнений. В настоящее время, с одной стороны, происходит попытка оценки места АСК в первичной профилактике с помощью метаанализов уже выполненных исследований [5, 7, 8], с дру-

гой стороны, выполняются новые крупные исследования для уточнения показаний [8].

В качестве одного из дополнительных факторов, в пользу широкого применения АСК для профилактики СС-осложнений, рассматривается способность АСК при длительном приеме снижать частоту возникновения некоторых онкологических заболеваний, прежде всего колоректального рака [9, 10]. В метаанализе эпидемиологических исследований установлено, что длительный прием АСК приводит к снижению относительного риска (ОР) колоректального рака (ОР – 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,67–0,79) и некоторых других злокачественных поражений ЖКТ – плоскоклеточного рака пищевода (ОР 0,61, ДИ – 0,50–0,76), аденокарциномы кардиального отдела желудка (ОР – 0,67, ДИ – 0,54–0,83) [11]. В РКИ показано, что при непрерывном 5-летнем применении АСК 20-летний риск колоректального рака снижается на 22–32% [12]. Длительный прием АСК приводит также к умеренному снижению риска рака груди (ОР – 0,90, ДИ – 0,85–0,95) и простаты (ОР – 0,90, ДИ – 0,85–0,96) [11].

Однако в настоящей публикации мы хотели бы коснуться не столько вопросов обоснования показаний для использования АСК, сколько некоторых особенностей его клинической фармакологии и отличий отдельных лекарственных форм. Эти особенности связаны как с фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата, так и с необходимостью длительного, практически пожизненного применения АСК. Длительный прием АСК предопределяет более высокий риск развития нежелательных реакций, лекарственных взаимодействий (ЛВ), прекращения приема АСК по инициативе пациента. В связи с этим возрастает значение подходов, направленных на повышение приверженности пациентов к терапии. Сложность соблюдения режима профилактического приема АСК связана с хорошо известной особенностью мотивации пациентов на получение сиюминутной пользы, изменение качества жизни в текущий момент времени. В то время как эффект от приема АСК развивается через годы и не всегда очевиден для пациента. Поэтому усилия, направленные на

улучшение переносимости и повышения комплаентности к АСК, являются ключевыми для реализации профилактического действия препарата.

ФАРМАКОДИНАМИКА АСК

АСК обладает несколькими серьезными фармакодинамическими особенностями, существенно отличающими АСК от других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обсуждая фармакодинамику (ФД) АСК, важно разделять антитромботическое действие АСК, с одной стороны, и противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действия, с другой стороны.

В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т. е. у пациентов с высоким риском СС-осложнений, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает рецидивы СС-осложнений у 36 пациентов из 1 000, получающих АСК в течение 2 лет

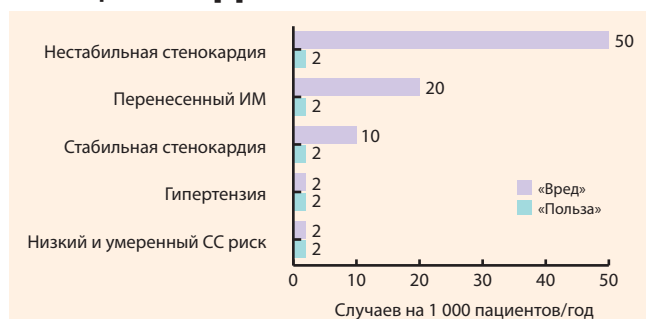
Развитие антитромбоцитарных эффектов АСК возможно после необратимого ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа тромбоцитов АСК путем ацетилирования серина в позиции 529 активного центра ЦОГ-1. Подобные изменения предотвращают возможность дальнейшего взаимодействия ЦОГ-1 и арахидоновой кислоты, что ведет к блокированию образования простагландина G₂ и продукции тромбксана (ТХ) A₂.

Противовоспалительное действие реализуется путем ингибирования ЦОГ-2 салициловой кислотой (СК), образующегося при гидролизе АСК эстеразами сыворотки и печени. То есть в случае развития противовоспалительного действия АСК выступает в роли пролекарства, а действующим веществом является СК, а в случае антитромбоцитарного действия действующим веществом является негидролизованная молекула АСК [13, 14].

Следующий важный момент ФД АСК – необратимость ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов. Показано, что другие НПВП не обладают таким эффектом и после снижения сывороточных концентраций, происходит диссоциация НПВП и активного центра ЦОГ-1 тромбоцитов [15]. Учитывая, что безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать ЦОГ-1 *de novo*, после ацетилирования ЦОГ-1 тромбоцитов продукция ТХA₂ становится невозможной в течение всего времени их циркуляции, которое не превышает 10 дней. Клетки эндотелия кровеносных сосудов, содержащие, в отличие от тромбоцитов, ядра, способны ресинтезировать ЦОГ, инактивированную АСК. Поэтому действие АСК на эндотелиальные клетки менее выражено, чем соответствующее действие на тромбоциты.

Крайне интересное явление – дозозависимая селективность АСК в отношении ЦОГ. При использовании низких доз АСК (менее 300 мг/сут) ингибируется преимущественно ЦОГ-1 тромбоцитов и снижается синтез ТХA₂, который играет ключевую роль в агрегации тромбоцитов, в то

Рисунок. Соотношение «польза – вред» при профилактическом приеме АСК у разных категорий пациентов, адаптировано по [4]



Примечание. «Польза» – число пациентов, у которых удалось предотвратить серьезные СС-события на 100 пациентов, получавших АСК, в год. «Вред» – число пациентов, у которых развились серьезные кровотечения из ЖКТ в расчете на 1 000 пациентов, получавших АСК, в течение 1 года.

время как подавление ЦОГ-2 остается минимальным. При превышении суточной дозы АСК свыше 300–500 мг начинается дозозависимое усиление подавления активности ЦОГ-2, сопровождающееся как развитием противовоспалительных эффектов, так и снижением антитромбоцитарного действия за счет снижения синтеза простагландина I₂, который обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов [4]. В связи с этим нецелесообразно использовать АСК в профилактических целях в суточной дозе, превышающей 300 мг. Клиническим подтверждением нелинейной ФД АСК стали данные метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором проводился раздельный анализ эффективности АСК в разных дозах. Было показано, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии сопровождается самым высоким эффектом, в то же время снижение или повышение дозы приводит к его снижению [16]. Таким образом, соблюдение оптимальных дозировок АСК (75–150 мг/сут) при проведении антитромбоцитарной терапии не только способ минимизации дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), но и условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта [17].

Клинический интерес представляют отличия в ФК различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения St_{max} T 1/2

К сожалению, чтобы получить достоверные данные по эффективности профилактического применения АСК, необходимо формировать когорты, включающие тысячи или десятки тысяч пациентов, что сопряжено с экономическими, организационными, этическими проблемами. В связи с этим для изучения ФД АСК нередко используют такие лабораторные тесты, как определение сывороточного ТХА₂ и его стойких метаболитов в моче (ТХВ₂) или использование аппаратных методик (оптическая агрегометрия, PFA-100, PRFA-ASA, VerifyNow™ и др.). Однако необходимо отметить, что оценка активности тромбоцитов *ex vivo* (суррогатный метод оценки эффективности АСК) в настоящее время не может с достаточной точностью прогнозировать клиническую эффективность АСК [15, 18, 19]. Также данный подход не позволяет достоверно сравнить различные режимы использования АСК или сопоставить эффективность различных лекарственных форм АСК. Это связано с тем, что, во-первых, данные методы не прошли валидацию в клинических исследованиях с использованием достаточного объема выборки, подходящего дизайна и адекватных конечных точек. Во-вторых, на сегодняшний день очевидно, что благоприятный профилактический эффект АСК реализуется не только за счет блокады ЦОГ-1. Описаны и другие механизмы, которые могут участвовать в предупреждении СС-осложнений, например, усиление фибринолиза или снижение свертывания крови, которые не связаны с подавлением синтеза ТХА₂. К важным осо-

бенностям действия АСК относится его способность стабилизировать нестабильную атероматозную бляшку, также описана способность АСК подавлять экспрессию генов провоспалительных цитокинов, нормализации уровня С-реактивного белка [20]. Многие компоненты профилактического эффекта АСК не зависят от его антиагрегационного действия, отличают его от других антиагрегантов и делают уникальным препаратом [21, 22]. В связи с вышесказанным, несмотря на всю кажущуюся простоту и очевидность использования лабораторных тестов для оценки активности тромбоцитов, необходимо крайне взвешенно относиться к их применению в качестве конечных точек в исследованиях, изучающих или сравнивающих профилактический эффект АСК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При обсуждении особенностей фармакокинетики (ФК) АСК необходимо, прежде всего, принимать во внимание, что антитромботическим действием обладает АСК, а не СК [21]. В целом ФК АСК достаточно вариабельна – отличия в величине ФК показателей при приеме дозы АСК 80 мг у здоровых добровольцев для отдельных параметров могут достигать 36% [23]. При приеме АСК внутрь абсорбция препарата приближается к 100%, однако биодоступность (доля препарата, достигающего системного кровотока) АСК составляет 50–68%. Во время абсорбции в системе воротной вены и в печени АСК подвергается пресистемному метаболизму – гидролизу [14]. Часть АСК, попавшая в системный кровоток, быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови, поэтому период полувыведения ($T_{1/2}$) у АСК короткий – не более 15–20 мин [24]. Время достижения пиковой концентрации (St_{max}) АСК после приема дозы препарата 80 мг составляет 0,5 ч, St_{max} – 0,87–0,99 мкг/мл. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) АСК составляет 0,73–0,98 мкг*ч/мл, что в 10–15 раз меньше, чем аналогичный параметр у СК [23].

Клинический интерес представляют отличия в ФК различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения St_{max} T 1/2. Для КР АСК они составляют 3,25 и 0,65 ч, в то время как для обычного АСК эти величины составляют 0,5 и 0,3 ч. St_{max} КР АСК ниже, чем при применении обычного АСК (0,17 мкг/мл) [25]. Очевидно, что подобные особенности ФК КР АСК ограничивают его применение при неотложных состояниях (для быстрого всасывания необходимо разжевать таблетку). В то время как при длительном профилактическом применении подобная особенность ФК имеет преимущества. Это связано с тем, что, с одной стороны, St_{max} АСК не имеют большого значения в реализации антитромботического эффекта [15]. Есть данные, позволяющие предполагать, что с величиной антитромботического эффекта наиболее тесно коррелирует величина площади под AUC. Причем при снижении AUC ниже определенного уровня антиагрегационный эффект АСК снижается резко, ступенчато. Для суточной

дозы АСК 80 мг пороговым уровнем АUC является 0,8 мкг*ч/мл [23]. С другой стороны, в организме человека постоянно идет замена пула циркулирующих тромбоцитов, соответственно, препараты АСК с контролируемым высвобождением взаимодействуют с большим числом тромбоцитов после приема одной дозы препарата [26]. Косвенным свидетельством потенциального преимущества препаратов АСК с более длительным высвобождением является регистрация Food and Drug Administration (FDA) в конце 2015 г. препарата АСК с замедленным высвобождением [14, 26].

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АСК

При длительном профилактическом назначении АСК, особенно у пожилых пациентов, при наличии нескольких сопутствующих заболеваний существует высокая вероятность развития ЛВ (табл. 1). К особенностям ЛВ при использовании АСК относится то, что большинство из них является фармакодинамическими, ЛВ, проявляющихся на уровне всасывания, крайне мало. К последним можно отнести замедление всасывания и снижением Стах/АУХ при совместном назначении АСК с антацидами, содержащими магния или алюминия гидроксид [27, 28]. Указание на подобное взаимодействие присутствует также в инструкции по применению АСК. В связи с этим выглядит не вполне обоснованным использование препаратов, содержащих в

Таблица 1. Основные лекарственные взаимодействия АСК [4, 15, 28]

Препарат	Результат взаимодействия	Меры профилактики
Алкоголь, антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикоиды, НПВП	Повышение риска кровотечений из ЖКТ	Мониторинг, использование ИПП
Антациды	Повышение почечной экскреции АСК, снижение сывороточной концентрации АСК	Избегать комбинации
НПВП-ингибиторы ЦОГ-1 (ибупрофен, напроксен, целекоксиб, диклофенак)	Снижение антитромботического действия АСК	Избегать комбинации
Циклоспорин	Усиление нефротоксичности циклоспорина	Избегать комбинации, мониторировать функцию почек
Дигоксин	Возможно повышение концентрации дигоксина в сыворотке	Мониторинг концентрации дигоксина
Метотрексат, такролимус	АСК может вытеснять препараты из связи с белками и нарушать выведение	Коррекция дозы, мониторинг функции почек
Инсулин и пероральные антидиабетические препараты	Возможно усиление гипогликемического действия	Мониторинг уровня глюкозы

Таблица 2. Риск фармакодинамического лекарственного взаимодействия НПВП и АСК, приводящего к снижению антитромботической активности, сводные данные

Высокая вероятность	Низкая вероятность	Нет данных или данные противоречивые
Ибупрофен Напроксен Целекоксиб Диклофенак	Парацетамол Мази, гели с НПВП Рофекоксиб Этерококсиб Мелоксикам	Кетопрофен Сулиндак

своем составе АСК и гидроксид магния. Подобная комбинация, с одной стороны, может приводить к снижению концентрации АСК, с другой стороны, не обладает протективным действием по отношению к слизистой желудка.

Совместное назначение НПВП и АСК обладает двумя неблагоприятными фармакодинамическим ЛВ – первое взаимодействие связано с повышением риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения из верхних отделов ЖКТ, второе может приводить к снижению антитромботического действия АСК. Повышение риска НПВП-гастропатии связано с синергичным действием НПВП и АСК на системный метаболизм эйкозаноидов, мерой профилактики подобных ЛВ является избегание одновременного назначения АСК и НПВП или назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Второй тип ЛВ связан с более тонким фармакодинамическим взаимодействием – конкурирование на уровне ЦОГ-1 тромбоцитов. При этом назначение НПВП до приема АСК может приводить к формированию временной связи *НПВП – активный центр ЦОГ-1* и тем самым блокировать связывание с ЦОГ-1 молекул АСК [29]. В 2006 г. FDA обратило внимание врачей на эту проблему, подчеркнув, что совместное назначение ибупрофена (и некоторых других НПВП) и АСК может приводить к клинически значимому снижению антитромботического эффекта АСК [30]. Предупреждение FDA базировалось на исследованиях, выявляющих ФД-взаимодействие при совместном назначении 400 мг ибупрофена и АСК, при этом было показано, что ибупрофен связывается с ЦОГ-1 обратимо, но на время блокирует возможность взаимодействовать АСК и ЦОГ-1, однако после разрушения связи *ЦОГ-1 – ибупрофен* возможность АСК связываться с ЦОГ-1 восстанавливается [30].

Исследования, основанные на оценке уровня ТХВ2, показали, что прием ибупрофена в дозе 400 мг подавляет антитромботическое действие, если АСК будет принят в течение 30–60 мин после приема НПВП. Сходный эффект отмечается, если АСК принимают в течение 8 ч после назначения ибупрофена. Напротив, прием ибупрофена после приема АСК (спустя 1 ч и более) не сопровождался снижением уровня ТХВ2 [31]. Таким образом, назначение АСК в течение 8 ч после приема ибупрофена или ибупрофена в течение 1 ч и ранее после приема АСК нецелесообразно. Позднее были накоплены данные по взаимодействию АСК с другими НПВП – напроксеном, целекоксибом, диклофенаком (табл. 2) [32–35]. Показано, что

совместный прием АСК с парацетамолом, топическими формами диклофенака, рофекоксибом, этерококсибом, мелоксикамом не приводит к изменению антитромботического действия АСК [33, 36, 37]. Не накоплено достаточно данных для оценки потенциального взаимодействия АСК с кетопрофеном и сулиндаком [30].

АСК нередко назначается вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в связи с этим необходимо обратить внимание на бытующее среди клиницистов ошибочное мнение, что совместное назначение АСК и иАПФ может приводить к снижению эффективности ингибиторов. Это мнение базируется на данных, полученных при некорректном ретроспективном анализе одного из исследований по изучению эффективности иАПФ, выполненного в начале 1990-х гг. В более поздних РКИ и метаанализах не было найдено подтверждений данному наблюдению, соответственно, в настоящее время нет никаких противопоказаний против совместного использования этих препаратов [38, 39]. Более того, в исследованиях с участием здоровых добровольцев описана способность иАПФ (лизиноприл, каптоприл) и блокаторов рецепторов ангиотензина (кандесартан, лозартан) усиливать антитромбоцитарные эффекты АСК [40].

БЕЗОПАСНОСТЬ НИЗКОДОЗОВОГО АСК

Самыми распространенными НЛР при длительном приеме низкодозовой АСК являются кровотечения и проявления НПВП-гастропатии. Повышенный риск кровотечений – по сути, неотъемлемая часть антитромботического действия АСК, избавиться от которого, сохранив антитромботическое действие препарата, практически невозможно. Поэтому при использовании АСК крайне важным моментом является оценка соотношения «польза/вред», т. е. соотношение предотвращенных СС-осложнений к числу развившихся серьезных НЛР (рис. 1) [4]. Очевидно, что использование АСК более целесообразно у пациентов с высоким риском СС-осложнений. Например, в пересчете на 1 000 пациентов при профилактическом приеме АСК число предотвращенных СС-осложнений у пациентов, перенесших ИМ, в 100 раз выше, чем число развития серьезных кровотечений [2].

В целом оценка частоты кровотечений при использовании АСК по результатам отдельных исследований серьезно затруднена, т. к. их частота невысокая и не превышает 1–2 случаев на 1 000 пациентов в год. В связи с этим выявить статистические различия сложно даже в исследованиях, включающих тысячи пациентов [2]. В метаанализе, выполненном Antithrombotic Trialists' Collaboration, показано, что в целом частота внечерепных кровотечений при терапии АСК повышается в среднем в 1,5 раза. Абсолютное число внутричерепных кровотечений, развившихся при приеме АСК, составила менее 1 случая на 1 000 пациентов в год. Причем увеличение риска кровотечения отмечается пропорционально во всех субпопуляциях пациентов, включенных в исследование [3].

Связанное с приемом АСК поражение ЖКТ является дозозависимой НЛР, по крайней мере в диапазоне доз от

30 до 1300 мг/сут. Поражение ЖКТ, приводящее к кровотечению, при приеме АСК объясняется как минимум двумя механизмами – дозозависимым подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ и дозозависимым подавлением ЦОГ-1 тромбоцитов. Поэтому кровотечения из ЖКТ могут развиваться при приеме даже очень низких профилактических доз (АСК 50–75 мг/сут) [41]. В то же время показано, что отношение шансов развития кровотечения выше у пациентов, получавших более высокие дозы АСК, – 2,3; 3,2 и 3,9 для доз 75, 150 и 300 мг соответственно [4]. В исследовании CURRENT-OASIS 7 было показано, что терапия с использованием АСК в дозе 75–100 мг/сут реже приводит к развитию кровотечений из ЖКТ, чем при использовании дозировок 300–325 мг/сут [42]. В связи с тем, что у АСК нет выраженного дозозависимого профилактического эффекта в диапазоне рекомендуемых доз, но отмечается четкая зависимость от дозы при развитии НЛР, рекомендуется использовать минимальную дозу, эффективность которой доказана в клинических исследованиях (табл. 3) [4].

Таблица 3. Минимальные суточные дозы АСК, при которых показан профилактический эффект препарата у разных категорий пациентов

Популяция пациентов / нозология	Минимальная эффективная суточная доза, мг/сут
Преходящая ишемическая атака	50
Ишемический инсульт	50
Высокий СС-риск	75
Гипертония	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Выраженный стеноз сонных артерий	75
Острый ИМ	160
Острый ишемический инсульт	160

Необходимо отметить что НПВП-гастропатия, являясь наиболее частой НЛР, связанной с приемом АСК, может проявлять не только в виде кровотечений из ЖКТ, но и в виде разнообразных жалоб со стороны ЖКТ (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др.). Подобные проявления НПВП-гастропатии при длительном приеме АСК могут наблюдаться у 25% больных и в 5–10% случаев могут являться причиной отмены препарата по инициативе пациента [43, 44].

В настоящее время описано несколько механизмов развития НПВП-гастропатий, причем традиционно ключевое место отводится системному действию НПВП, проявляющемуся в ингибировании ЦОГ-1 слизистой желудка с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов E2 и простаглицлинов I2 – основных защит-

ных резервов слизистой желудка [41]. Однако в последние годы накапливается информация о важном значении местного действия АСК на слизистую оболочку желудка. Причем предполагается, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток [45, 46].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление факторов риска гастропатии, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), использование особых лекарственных форм. Выявление факторов риска развития НПВП-гастропатии является одним из самых простых и в то же время эффективных профилактических мер ее возникновения при длительном приеме АСК. К факторам риска развития НПВП-гастропатии традиционно относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст старше 60 лет, инфицирование *Helicobacter pylori*, лиц, принимающих препараты, усиливающие гастротоксичность АСК (глюкокортикоиды, антикоагулянты, НПВП) [4, 14].

В качестве фармакологической коррекции неблагоприятного воздействия АСК на слизистую желудка рассматривались несколько групп препаратов: гастроцитопротекторы (мизопростол и другие синтетические аналоги простагландина Е), антисекреторные препараты (ИПП, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов), антациды. Однако в настоящее время единственной группой, рекомендуемой для профилактики и терапии НПВП-гастропатии, являются ИПП [46]. Так, назначение в течение 26 нед. эзомепразола в дозе 20 мг/сут совместно с АСК снижает риск развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки с 5,4 до 1,6% [37].

Ранее существовало предположение, базирующееся на небольших исследованиях, что у пациентов, имеющих противопоказания со стороны ЖКТ для приема АСК, можно использовать клопидогрел, однако позднее было показано, что более оправданной стратегией является использование ИПП. Так, в исследовании Chan et al. [47], показано, что в ходе 12-месячного наблюдения у пациентов, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут, частота развития кровотечений составила 8,6%, в то время как в группе получавших АСК 80 мг/сут + эзомепразол 20 мг 2 р/сут частота кровотечений составила 0,7%. Сходные цифры были получены и в других исследованиях – 13,6% при приеме клопидогрела и 0% при терапии комбинацией АСК + эзомепразол [48].

Необходимо подчеркнуть, что мизопростол и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов обладают доказанным эффектом для профилактики и (или) лечения НПВП-гастропатии, но по ряду параметров (неудобство применения, низкая эффективность) существенно уступают ИПП. В настоящее время считается, что антациды не обладают ни лечебным, ни протективным эффектом при НПВП-гастропатии [43, 49]. Более того, существуют исследования, демонстрирующие более высокую частоту развития эрозий при профилактическом приеме антацидов для предупреждения НПВП-гастропатии по сравнению с плацебо [50].

ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АСК

Одной из особенностей низкодозового АСК является значительное многообразие лекарственных форм данного препарата, созданных к настоящему времени (табл. 4). Прежде всего, необходимо отметить наличие лекарственных форм, содержащих наиболее оптимальные для профилактического применения дозы АСК (50–150 мг), так называемый низкодозовый АСК. КР-форма сконструирована таким образом, чтобы растворяться в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, при этом без изменений проходя кислую среду желудка [51]. Таким образом, снижается риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку желудка.

Идея использовать антациды для снижения кислотности желудочного содержимого возникла достаточно давно – в начале 1960-х гг., прежде всего для повышения переносимости АСК, используемого в качестве противовоспалительного средства. В подобных препаратах содержалось достаточно большое количество веществ, снижающих кислотность желудочного содержимого, – 150–250 мг гидроксида алюминия или магния, карбоната кальция или окиси магния [52]. Такое количество веществ, снижающих кислотность, сопоставимо с их содержанием в разовой дозе современных антацидов, тем не менее даже использование высоких доз антацидов не приводит к профилактике развития НПВП-гастропатии [53]. При проведении клинических исследований терапия пациентов с использованием препаратов АСК, содержащих антациды, не выявила снижения частоты поражений ЖКТ. Более того, в ряде исследований показано, что частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении антацид-содержащих форм АСК выше, чем при использовании обычной или КР АСК [54, 55]. Современные руководства не рекомендуют использовать антациды ни для профилактики, ни для лечения поражений ЖКТ, связанных с приемом НПВП [49, 56]. Более того, как было описано выше, комбинирование антацидов и АСК может приводить к изменению ФК АСК в связи с ускорением экскреции.

На наш взгляд, описанных выше данных вполне достаточно для того, чтобы поставить под сомнение целесообразность создания и использования препаратов низкодозового АСК, содержащего гидроксид магния. Однако наиболее серьезным аргументом против широкого применения антацид-содержащих лекарственных форм АСК является отсутствие РКИ, спланированных для выявления профилактического эффекта АСК, с участием достаточного числа пациентов, получавших подобные формы АСК [3, 8, 57, 58]. Таким образом, в настоящее время нет достаточных доказательств считать антацид-содержащие формы АСК клинически эквивалентными «обычной» АСК. Более того, присутствие на фармацевтическом рынке подобных препаратов типично только для РФ и некоторых стран бывшего СССР. Подобные препараты не зарегистрированы ни FDA, ни ЕМЕА. При ближайшем рассмотрении родоначальник антацид-содержащих низкодозовых АСК – препарат Кардиомагнил в стране

происхождения (Дания) производится под торговым наименованием Magnyl-DAK, не содержит в своем составе гидроокиси магния и выпускается в КР-оболочке [59].

Таблетки КР АСК покрыты оболочкой, в состав которой входят целлюлоза, силикон и другие компоненты, позволяющие препарату растворяться в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, минуя желудок. Таким образом, устраняется местный повреждающий эффект АСК на слизистую желудка [54, 55]. В литературе существуют десятки публикаций, посвященных изучению безопасности КР-форм АСК, которые целесообразно разделить на исследования с использованием эндоскопической и клинической оценки. Характерно, что при использовании эндоскопической оценки выявляется достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при применении КР АСК по сравнению с обычными формами АСК [60, 61]. Например, в двойном слепом 12-недельном РКИ пациенты получали плацебо (n = 321) или КР АСК (n = 387). Частота развития язв ЖКТ к концу наблюдения не отличалась в группе плацебо и КР АСК – 6 и 7% соответственно [62]. В то же время в исследованиях с клинической оценкой частоты кровотечений из ЖКТ подобные изменения, как правило, не были статистически достоверными [63, 64]. Более того, в трех существующих на сегодняшний день метаанализах также были выявлены разнонаправленные данные – отношение шансов развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме обычной АСК, КР АСК и АСК с антацидами составило 2,6; 2,4 и 5,3 соответственно [52, 65].

Вероятно, такие различия в результатах, полученных в исследованиях разных типов, объясняются тем, что в подавляющем большинстве случаев в клинических исследованиях в качестве основной конечной точки используется частота кровотечений из ЖКТ. С одной стороны, данная НЛР развивается редко, и не всегда можно выявить достоверные различия, с другой стороны, наличие язвы или эрозии в слизистой ЖКТ не всегда приводит к клиническому кровотечению. К сожалению, в существующих исследованиях недостаточно активно используются инструменты оценки исходов, связанных с переносимостью АСК и оценкой качества жизни.

В исследованиях, изначально спланированных для изучения безопасности и переносимости различных лекарственных форм АСК, удается выявить более высокую переносимость КР-форм АСК. Так, в одном из исследований было включено 1156 пациентов, получавших КР АСК, и 1570 пациентов, которые изначально получали обычную форму АСК, а затем были переведены на прием КР АСК. Пациенты наблюдались в клинике спустя 3 мес. и 1 и 2 года после назначения КР АСК. Отличительной особенностью данного исследования было то, что фиксировались не только «большие» (кровотечения из ЖКТ), но и «малые» (изжога, диспепсия) нежелательные реакции, которые определяют переносимость препарата и существенно влияют на качество жизни пациентов [66, 67]. В ходе исследования было установлено снижение частоты развития НЛР после замены обычного АСК на КР АСК: доля пациентов, жало-

Таблица 4. Лекарственные формы низкодозового АСК и их краткая характеристика

Характеристика	Форма низкодозового АСК					
	«Обычный» АСК	КР АСК	Буферизированный АСК	АСК в комбинации с другими анти-тромботиками	АСК в комбинации с другими СС-препаратами	АСК с замедленным высвобождением
Фармацевтические особенности	Доза АСК 50–150 мг	Низкая растворимость таблетки в кислой среде, высокая – в щелочной	Наличие в составе веществ, снижающих кислотность желудка	Наличие в составе других анти-тромботиков (клопидогрел, дипиридамол)	Наличие в составе препаратов для терапии СС-заболеваний (рамприл, atorвастатин)	Форма с контролируемым растворением/всасыванием
Фармакологические особенности	Оптимальная доза для профилактического применения	Снижение повреждающего действия АСК на слизистую желудка	Предполагается снижение проявлений НПВП-гастропатии	Повышение анти-тромботического действия за счет синергичного эффекта	Улучшение комплаентности и удобства применения	Предполагается уменьшение числа неотвечников за счет изменения ФК/ФД-параметров
Профилактический эффект, доказанный в РКИ и метаанализах	+	+	-	+/- Раздельно для каждого компонента	-	-
Регистрация FDA или EMEA в качестве анти-тромботика	+	+	-	+	+	+
Регистрация в РФ	+	+	+	+	-	-
Торговые названия	Тромбогард Аспинат	Тромбо АСС Аспирин Кардио	Кардиомагнил Тромбомаг	Коплавикс Агренокс	Trinomia, Sincronium	Durlaza

вавшихся на изжогу, достоверно снизилась с 37,5 до 19,1% после трехмесячного приема КР АСК и до 10,5% после двух лет терапии. Таким образом, в исследовании был выявлен факт, очень важный именно при длительном применении АСК, – лучшая переносимость КР АСК по сравнению с обычной формой АСК. Вопрос переносимости, изменения качества жизни пациентов является критическим для соблюдения приверженности к длительному приему препарата и в итоге для достижения целей антитромбоцитарной терапии [4].

Косвенные подтверждения лучшей переносимости КР-формы АСК мы получили в исследовании ФОРПОСТ [44, 68]. При анализе показателей приверженности пациентов к приему отдельных препаратов АСК самые высокие показатели выявлены у пациентов, принимавших КР АСК: средняя оценка по визуально-аналоговой шкале составила $8,3 \pm 1,4$ балла, комплаентность к длительному приему буферизованной АСК была более низкой – $7,6 \pm$

1,4 балла, наименее приверженными к длительной терапии АСК были пациенты, принимавшие «обычную» форму АСК, – $6,9 \pm 1,6$ балла. В ходе исследования было установлено, что 29,7% пациентов, принимавших АСК, отмечали наличие тех или иных симптомов НПВП-гастропатии, чаще всего пациенты жаловались на изжогу (10,6%), тяжесть, дискомфорт в подложечной области (6,2%), а также на боли в подложечной области на голодный желудок (4,2%) и после приема пищи (2,4%); 5,4% респондентов отмечали повышенную кровоточивость. Достоверно чаще развитие указанной симптоматики отмечалось у пациентов, принимавших обычную АСК, – 43,6% по сравнению с КР АСК – 22,1% и буферизованной АСК – 27% ($\chi^2 = 18,15$; $p < 0,01$ и $\chi^2 = 10,22$; $p = 0,001$ соответственно). При сравнении частоты развития симптомов НПВП-гастропатии у пациентов, принимавших КР-форму АСК и буферизованную форму АСК, статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2 = 1,91$; $p = 0,17$).



ЛИТЕРАТУРА

- Berg J et al. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 9.
- Bjorklund L 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. *BMI*, 2002, 324(7329): 71-86.
- Eikelboom JW et al. Antiplatelet drugs: Anti-thrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e89S-119S.
- Nansseu JR and Noubiap JJ. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. *Thromb J*, 2015, 13: 38.
- Guirguis-Blake JM et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *f.S.E.R. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses*, Editor. 2015, Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2016.
- Guirguis-Blake JM 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 et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncol*, 2016.
- Chubak J et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force in Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2015: Rockville (MD).
- Bosetti C et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol*, 2012, 23(6): 1403-15.
- Coyle C, Cafferty FH and Langley RE. Aspirin and Colorectal Cancer Prevention and Treatment: Is It for Everyone? *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2016, 12: 27-34.
- Paez Espinosa EV, Murad JP and Khasawneh FT. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis*, 2012, 2012: 173124.
- Kim J and Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41(3): 493-504.
- Gaglia MA, Clavijo Jr and L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(6): 505-13.
- Gurbel PA et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation*, 2007, 115(25): 3156-64.
- Ganjehei L and Becker RC. Aspirin dosing in cardiovascular disease prevention and management: an update. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 40(4): 499-511.
- Dretzke J et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of 'aspirin resistance' in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2015, 19(37): 1-366.
- Berent R and Sinzinger H. «Aspirin – resistance»? A few critical considerations on definition, terminology, diagnosis, clinical value, natural course of atherosclerotic disease, and therapeutic consequences. *Vasa*, 2011, 40(6): 429-38.
- Angiolillo DJ. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. *Drugs*, 2012, 72(16): 2087-116.
- Angiolillo DJ, Kastrati A and Simon DI. Clinical guide to the use of antithrombotic drugs in coronary artery disease. 2008, London: Informa Healthcare. xxviii, 276 p.
- Vane JR and Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*, 2003, 110(5-6): 255-8.
- Benedek I et al. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1995, 35(12): 1181-1186.
- Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. *Br J Clin Pharmacol*, 1980, 10(Suppl 2): 285S-290S.
- Bae SK et al. Determination of acetylsalicylic acid and its major metabolite, salicylic acid, in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study of Astrix in Korean healthy volunteers. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22(6): 590-5.
- Bliden KP et al. Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid. *Future Cardiol*, 2016, 12(1): 45-58.
- Brouwers JR and de Smet PA. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(6): 462-85.
- Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. *Clin Pharmacokinet*, 1989, 17(5): 327-44.
- Stepensky D and Rimon G. Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 11(1): 41-52.
- FDA. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin Post-market Drug Safety Information for Patients and Providers 2006. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>.
- Cryer B et al. Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther*, 2005, 27(2): 185-91.
- Capone ML et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8): 1295-301.
- Hohlfeld T and Schror K. Inhibition of antiplatelet effects of aspirin by nonopioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*, 97(2): 131-4.
- Ruzov M et al. Celecoxib interferes to a limited extent with aspirin-mediated inhibition of platelets aggregation. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(2): 316-26.
- Rowcliffe M et al. Topical diclofenac does not affect the antiplatelet properties of aspirin as compared to the intermediate effects of oral diclofenac: A prospective, randomized, complete crossover study. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(4): 422-8.
- Catella-Lawson F et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001, 345(25): 1809-17.
- Gladding A et al. The antiplatelet effect of six non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pharmacodynamic interaction with aspirin in healthy volunteers. *Am J Cardiol*, 2008, 101(7): 1060-3.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.