

Эффективность и безопасность разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты

Н.М.Воробьева[✉]

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В обзорной статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности трех лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты (АСК) – простой (не покрытой оболочкой, некишечнорастворимой), кишечнорастворимой и буферной. Подробно рассмотрены результаты нескольких отечественных клинических исследований, посвященных прямому сравнению кишечнорастворимой и буферной форм АСК. Показано, что лекарственная форма препарата может влиять как на эффективность, так и безопасность лечения. В частности, приводятся данные о том, что по сравнению с кишечнорастворимой АСК буферная форма обладает более выраженным антиагрегантным эффектом и в меньшей степени оказывает неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, лекарственная форма, эффективность, безопасность.

[✉]natalyavorobjeva@mail.ru

Для цитирования: Воробьева Н.М. Эффективность и безопасность разных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 82–88.

Efficacy and safety of various acetylsalicylic acid formulations

N.M.Vorobyeva[✉]

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The review article discusses the efficacy and safety of 3 different acetylsalicylic acid (ASA) formulations: a simple (uncoated, non-enteric coated), enteric coated and buffered formulations. We discussed in detail the results of several domestic clinical studies concerning the direct comparison of enteric coated and buffered formulations of ASA. It was shown that the dosage form of the drug can affect both the efficiency and safety of the treatment. In particular, we have shown the data that the buffered formulation has more significant antiplatelet effect and in a lesser degree damages the mucous membrane of the gastrointestinal tract in comparison with enteric coated ASA formulations.

Key words: acetylsalicylic acid, formulation, efficiency, safety.

[✉]natalyavorobjeva@mail.ru

For citation: Vorobyeva N.M. Efficacy and safety of various acetylsalicylic acid formulations. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 82–88.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – самый известный и хорошо изученный антиагрегант, который и по сей день является «золотым стандартом» антиагрегантной терапии и широко применяется для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Механизм антиагрегантного действия АСК давно известен [1]. Она необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) – фермент, участвующий в синтезе мощного активатора тромбоцитов – тромбоксана A_2 (TxA_2). Как следствие, АСК подавляет и образование TxB_2 , являющегося стабильным метаболитом TxA_2 . ЦОГ имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). АСК блокирует обе, но ее активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках. Ингибирование ЦОГ в итоге приводит к уменьшению образования не только Tx , но и простаглицина, являющегося в отличие от Tx антиагрегантным и вазодилатором. Блокада синтеза Tx происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах. Эффекты АСК на образование простаглицина реализуются посредством ингибирования и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Низкие и даже средние дозы АСК эффективно блокируют образование Tx , но минимально подавляют синтез простаглицина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. Блокада синтеза Tx под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней).

Механизм действия и химическая структура АСК определяют ее эффективность и безопасность. Несмотря на то что действенность АСК для профилактики и лечения ССЗ была подтверждена для значительного диапазона доз (50–1500 мг/сут) [2], в клинической практике принято использовать низкие (обычно 75–150 мг/сут) дозы препарата, выбор которых обоснован тем, что, как показали много-

численные исследования, ежедневного приема 75–150 мг АСК вполне достаточно для практически полного подавления образования TxA_2 в тромбоцитах [3]. Поскольку в синтезе простаглицина в большей степени принимает участие ЦОГ-2, которая практически не чувствительна к воздействию низких доз АСК, то и основной ингибирующий эффект низкие дозы АСК оказывают на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицина. Наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов происходит в системе портального кровообращения, поэтому ее антиагрегантный эффект не зависит от распределения препарата в системном кровотоке.

Нужно отметить, что *применение низких доз АСК для первичной и вторичной профилактики ССЗ оправдано не только с фармакологической, но и клинической позиции.*

Таблица 1. Минимальная эффективная доза АСК при ССЗ (The 8th ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, 2008)

Заболевания или состояния	Минимальная эффективная доза АСК, мг/сут
Транзиторная ишемическая атака или ИИ*	50
Лица с высоким риском развития ССЗ	75
Артериальная гипертензия	75
Выраженный стеноз сонных артерий*	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия*	75
Острый ИМ	160
Острый ИИ*	160

*Назначение более высоких доз АСК не обеспечивало большего снижения риска.

Для лечения большинства ССЗ минимально эффективной признана доза АСК 75 мг/сут (табл. 1).

По данным крупного метаанализа [4], объединившего результаты 65 исследований с участием почти 60 тыс. пациентов, именно терапия АСК в дозах 75–150 мг/сут сопровождалась наибольшим снижением риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с высоким риском их развития (рис. 1).

При этом назначение АСК в более низких дозах (менее 75 мг/сут) оказалось наименее эффективным по сравнению как с дозами 75–150 мг/сут, так и с дозировками, превышающими 150 мг/сут. В нескольких прямых сравнительных исследованиях, выполненных у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или малый ишемический инсульт (ИИ) [5], эндартерэктомии [6] и операцию аортокоронарного шунтирования [7], также было показано, что увеличение дозы АСК не приводит к повышению эффективности лечения. Таким образом, на основании выполненных исследований оптимальной для длительной терапии ССЗ считается доза АСК 75–150 мг/сут.

Переносимость пациентами терапии АСК. Лечение АСК обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты возникают нечасто – приблизительно в 5–8% случаев. Наиболее опасными, но достаточно редкими побочными эффектами считаются желудочно-кишечные и внутричерепные кровотечения. При этом тяжесть и частота их возникновения зависят в первую очередь от дозы препарата. Результаты крупного метаанализа [8] показали, что частота больших кровотечений у получавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК составила менее 1%; средние (100–200 мг/сут) – 1,56%; высокие (283–1300 мг/сут) – более 5%.

Неблагоприятное (так называемое язвенно-эрозивное) воздействие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – наиболее частый побочный эффект АСК, основными проявлениями которого являются диспептические расстройства (тошнота, изжога, боли в эпигастриальной области и т.д.) и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки (СО) ЖКТ. Возникновение данных побочных эффектов обусловлено как локальным, так и системным воздействием АСК. Локальный эффект заключается в прямом повреждающем действии кислоты на СО желудка, особенно при осаждении на ней нерастворившихся крупинки препарата. Системный эффект связан с ингибированием ЦОГ-1 и последующей блокадой синтеза простагландина E_2 и простагландина $F_{2\alpha}$, оказывающих защитное действие на слизистую желудка. Считается также, что только лишь снижения концентрации эндогенных простагландинов недостаточно для возникновения повреждений СО желудка. Существенная роль в их развитии принадлежит пепсину и соляной кислоте. На фоне приема АСК нарушается защитный слизистый барьер, а при снижении интрагастрального уровня $pH < 4$ усиливается обратная диффузия ионов водорода в слизистую желудка [9, 10]. Накопление АСК в СО желудка нарушает целостность слизистого барьера и при участии ионов водорода и пепсина приводит к развитию структурных повреждений в виде язв и эрозий, а также желудочно-кишечных кровотечений [11, 12].

Сравнительная эффективность и безопасность разных лекарственных форм АСК

Для повышения безопасности длительного лечения АСК (прежде всего защиты СО желудка от негативного воздействия кислоты) были разработаны так называемые защищенные формы АСК, к которым относят кишечнорастворимую и буферную формы. Таблетка кишечнорастворимой АСК (например, Аспирин Кардио и Тромбо АСС) покрыта специальной оболочкой, устойчивой к воздействию кислой среды желудка и обеспечивающей высвобождение и всасывание АСК в тонком кишечнике. Буферная форма

Рис. 1. Результаты непрямого сравнения эффективности разных доз АСК в профилактике ССО (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002) [4].

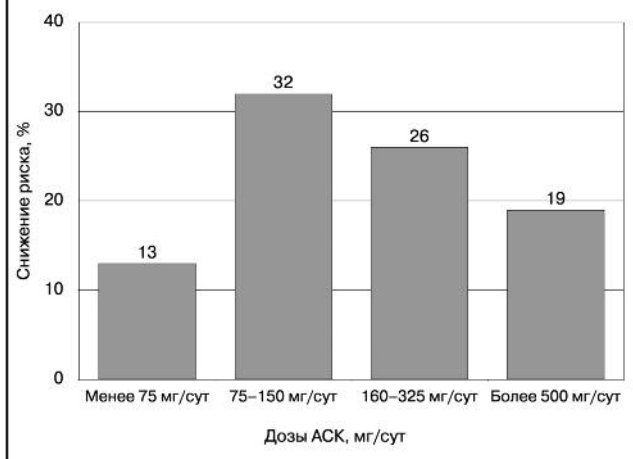
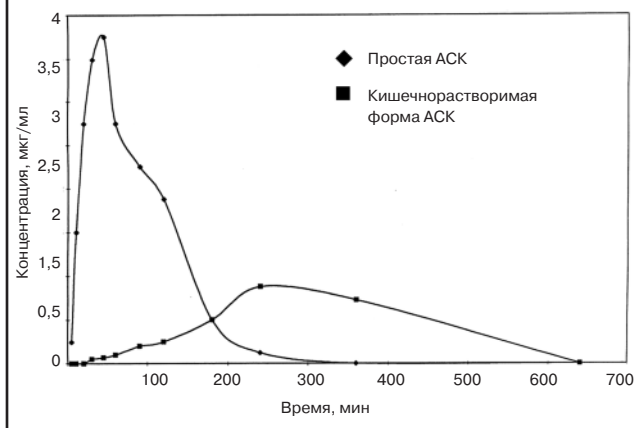


Рис. 2. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм АСК (K.Sagar, M.Smyth, 1999) [13].



АСК (например, Кардиомагнил) сочетает АСК и невосстанавливающий антацид, обладающий гастропротективным действием.

Помимо защищенных лекарственных форм на отечественном фармацевтическом рынке до сих пор присутствует и простая (некишечнорастворимая, не покрытая оболочкой) АСК. Простая АСК выпускается в виде таблеток по 500 мг и используется в основном как противовоспалительное, анальгезирующее или жаропонижающее средство. В качестве антиагреганта простую АСК обычно назначают только в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) или ИИ в дозе 160–325 мг, когда требуется быстрая реализация антиагрегантного эффекта.

Лекарственная форма АСК – еще один фактор наряду с механизмом действия и химической структурой, определяющий эффективность и безопасность препарата. В течение последних 10–15 лет выполнен ряд сравнительных исследований, указывающих на то, что лекарственные формы АСК обладают разной биодоступностью и отличаются друг от друга по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, что в итоге обуславливает разные антиагрегантный эффект и профиль безопасности.

Например, в исследовании K.Sagar и M.Smyth [13] было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы (рис. 2).

Более того, максимальная концентрация препарата была почти в 5 раз выше также после приема простой АСК. На рис. 2 наглядно показано, что в тот момент времени, когда

Таблица 2. Исходы лечения при использовании разных препаратов АСК (D. Cox и соавт., 2006) [14]

Препарат	Число участников	Неэффективность лечения* (95% ДИ)	Неполное ингибирование** (95% ДИ)
АСК	25	0% (от 0 до 13,3)	8% (от 2,1 до 30,5)
Асасантин	25	8,0% (от 1,9 до 27,7)	36,0% (от 21,3 до 60,9)
Кишечнорастворимые формы АСК	46	13,0% (от 7,8 до 21,0)	54,3% (от 44,2 до 66,9)

Примечание. Результаты представлены в виде процентов с ДИ.

*Неэффективность лечения (менее 95% ингибирования синтеза ТхВ₂); **неполное ингибирование (менее 99% ингибирования синтеза ТхВ₂).

концентрация простой АСК достигает максимума (в первые 30 мин после приема препарата), кишечнорастворимая АСК определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях.

Еще в одной работе [14] представлены результаты сравнения биоэквивалентности 5 разных препаратов АСК: 3 кишечнорастворимых форм различных производителей в дозировке 75 мг; простой АСК в дозе 75 мг и Асасантина. Использовали Асасантин ретард, содержащий 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола с модифицированным высвобождением; его назначали 2 раза в сутки. В рамках данной работы было выполнено 3 исследования, в 2 из них сравнили между собой 2 кишечнорастворимые формы АСК, в 3-м испытании простую АСК сравнили с Асасантином. Все исследования имели дизайн перекрестного рандомизированного испытания без контроля плацебо; препарат для первоначального применения выбирали случайно. Участвовали здоровые добровольцы (n=71) в возрасте 20–50 лет, не имевшие хронических заболеваний и не принимавшие никаких лекарственных препаратов. Испытуемые принимали препарат в течение 14 дней, затем следовал 14-дневный период «отмывки» до применения второго препарата. При изучении кишечнорастворимой АСК участники в 1-й день принимали 2 таблетки (разжевывали). Образцы крови брали в 1-й день до приема АСК и на 14-й день исследования.

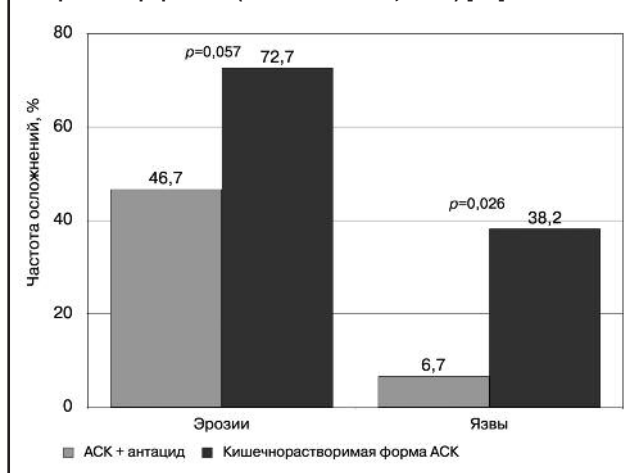
Поскольку проведение фармакокинетических исследований низких доз АСК не представляется возможным в силу того, что препарат нестойкий и значительная часть ингибирования тромбоцитов происходит в микроциркуляторном русле [15], то в данной работе для анализа биоэквивалентности выполнили фармакодинамические исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривали процент ингибирования ТхВ₂ на 14-й день – анализ, позволяющий оценить степень ингибирования ЦОГ тромбоцитов на фоне приема АСК. Терапию считали неэффективной при ингибировании ТхВ₂<95%; ингибирование ТхВ₂ от 95 до 99% считали неполным; лечение рассматривали как успешное в случае ингибирования ТхВ₂>99%.

На фоне приема простой АСК не зарегистрировали ни одного случая неэффективности лечения (менее 95% ингибирования ТхВ₂). В то же время на фоне приема Асасантина терапия была неэффективна у 8% испытуемых на фоне применения кишечнорастворимых форм – в 13% случаев (табл. 2).

При сравнении всех препаратов между собой в отношении их способности ингибировать синтез ТхВ₂ на менее 95% или более 95% с помощью критерия χ^2 выявили статистически значимые различия ($p=0,011$). При этом на фоне приема простой АСК уровни ингибирования ТхВ₂ были самыми высокими, а вариабельность самой низкой.

Некоторое ослабление антиагрегантного эффекта кишечнорастворимой формы АСК объясняется высвобождением АСК из защитной оболочки в верхнем отделе тонкого кишечника, где уровень pH почти нейтральный, из-за чего инактивация АСК происходит быстрее, чем в желудке. Простая же АСК абсорбируется в желудке, где низкий pH предотвращает деацетилирование (образование неактивного салицилата) АСК и сохраняет ее в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Из-за более медленно-

Рис. 3. Частота поражений СО тонкого кишечника при приеме разных форм АСК (H. Endo и соавт., 2012) [17].



го всасывания кишечнорастворимой АСК в тонком кишечнике большая ее часть подвергается деацетилированию в порталной системе, поэтому биодоступность кишечнорастворимой АСК и, следовательно, ее антиагрегантный эффект несколько ниже, чем у простой АСК.

Если антиагрегантный эффект кишечнорастворимой формы немного уступает простой АСК, то в отношении неблагоприятного воздействия на ЖКТ кишечнорастворимую АСК долгое время считали безопаснее простой или буферной формы. Действительно, в более ранних исследованиях оценивали состояние только желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), но не тонкого кишечника, поэтому преимуществу кишечнорастворимой формы над простой АСК в уменьшении ulcerогенного воздействия на слизистую ЖКТ сомнений не вызывали. Однако с развитием эндоскопической техники и появлением капсульной эндоскопии появилась возможность оценить эффект АСК и на слизистую тонкого кишечника [16]. Тогда и выяснилось, что кишечнорастворимая оболочка не защищает в полной мере тонкий кишечник от неблагоприятного воздействия АСК. Как показало исследование H.Endo и соавт. [17], частота возникновения эрозий и язв в слизистой тонкого кишечника при применении кишечнорастворимой формы АСК оказалась выше в 1,6 и 5,7 раза, соответственно, по сравнению с буферной формой (рис. 3).

Еще в одной работе [18] было продемонстрировано, что при практически одинаковой частоте явных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии простой и кишечнорастворимой АСК риск скрытых кровотечений был почти в 6 раз выше у принимавших кишечнорастворимую форму препарата.

В настоящее время известны результаты нескольких отечественных исследований, в которых сравнили эффективность и безопасность разных лекарственных форм АСК. Результаты первого из этих исследований, выполненного З.С.Баркаганом и Е.Ф.Котовщицкой [19], были опубликованы в 2004 г. В данной работе пациентам в возрасте 18–60 лет с повышенной спонтанной и индуцированной агрегацией тромбоцитов назначали три АСК-содержащих

Таблица 3. Нежелательные явления со стороны ЖКТ при лечении разными лекарственными формами АСК (З.С.Баркаган, Е.Ф.Котовщикова, 2004) [19]

Нежелательные явления	Простая АСК (n=286)		Кардиомагнил (n=57)		Тромбо АСС (n=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли в эпигастральной области	34	11,9	0		0	
Тошнота	12	4,2	0		1	0,3
Изжога	94	32,9	3	5,3	4	11,1
Всего	140	48,9	3	5,3	5	13,9

Рис. 4. Частота выраженной диспепсии через 3 нед лечения в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009) [20].

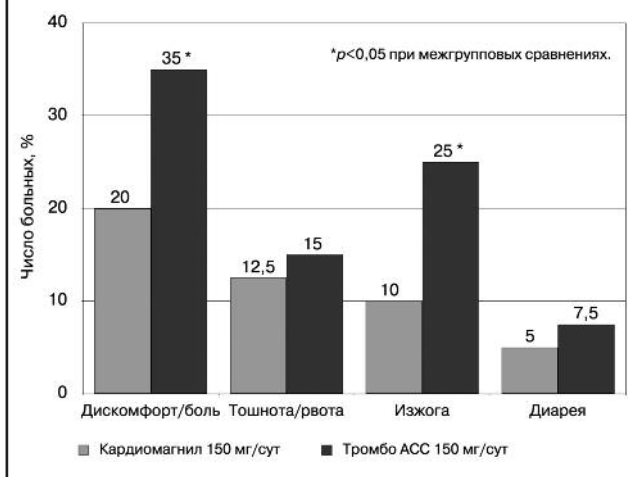
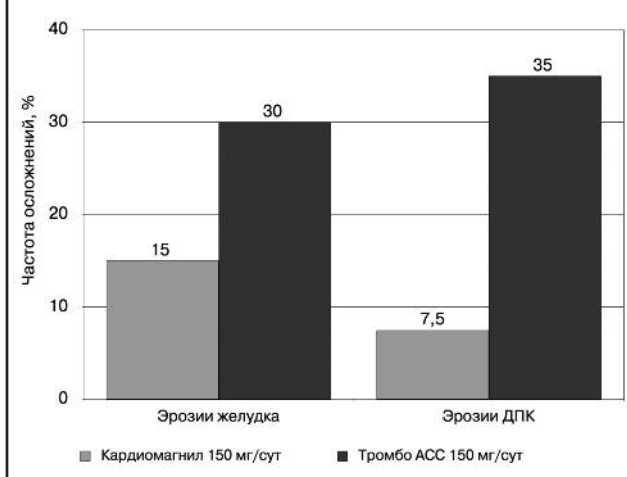


Рис. 5. Частота эрозивного поражения слизистой ЖКТ в зависимости от лекарственной формы АСК (А.Л.Верткин и соавт., 2009) [20].



препарата: простую АСК в дозе 150 мг/сут (n=286), Кардиомагнил 75 мг/сут (n=57) и Тромбо АСС 100 мг/сут (n=36). Контрольную группу составили 127 здоровых добровольцев. Таким образом, терапию АСК получали 379 человек, а общее число участников исследования составило 506. Показаниями для назначения АСК являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС) и тромбофилия (правда, без указания, какие именно).

Агрегационную способность тромбоцитов оценивали по спонтанному и индуцированному аденозидифосфату (АДФ) и адренилином агрегации исходно, на 2 и 10-й дни лечения, далее не реже 1 раза в месяц. Длительность приема АСК составила 3 мес.

На фоне терапии АСК у пациентов всех трех групп наблюдали снижение исходно повышенных усредненных показателей спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов; у больных, принимавших Тромбо АСС, они снизились в меньшей степени ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, получавшими простую АСК и Кардиомагнил. Важно отметить, что в этом исследовании использовали разные дозы АСК: 75, 100 и 150 мг/сут, поэтому интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью.

Анализ безопасности показал, что наименьшая частота неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ и лучшая переносимость АСК отмечались у пациентов, леченных Кардиомагнилом, а на фоне терапии простой АСК нежелательные явления возникали чаще всего. Так, суммарная частота побочных эффектов со стороны ЖКТ приближалась к 50% у больных, получавших простую АСК, по сравнению с 14 и 5% у принимавших Тромбо АСС и Кардиомагнил соответственно ($p < 0,005$ в обоих случаях); табл. 3.

При этом исследователи считают, что столь значительную разницу в частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ нельзя объяснить меньшими дозами АСК в составе препаратов Тромбо АСС и Кардиомагнил, и связывают полученные эффекты исключительно с использованием защищенных форм АСК.

В исследовании А.Л.Верткина и соавт. [20] сравнили безопасность кишечнорастворимой и буферной форм АСК у 80 пациентов в возрасте 65–80 лет (в среднем 72 года) со стабильной стенокардией или постинфарктным кардиосклерозом и наличием как минимум одного (кроме возраста) фактора риска развития гастропатии, ассоциированной с терапией АСК: язвенной болезни в анамнезе, хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса по NYHA (New York Heart Association), выраженного атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета (СД). Больных рандомизировали на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=40) был назначен Кардиомагнил 150 мг/сут, больные 2-й группы (n=40) получали Тромбо АСС 150 мг/сут (1 таблетка 100 мг + 1 таблетка 50 мг). Длительность приема АСК составила 12 нед. При помощи аналоговой шкалы оценивали выраженность (боль, дискомфорт в эпигастральной области, вздутие живота, расстройство стула, изжога, потребность в диете, спазмолитиках и антацидах) и длительность симптомов диспепсии. Также всем больным выполнили эзофагогастродуоденоскопию и рН-метрию в теле и антральном отделе желудка.

Проявления диспепсии оказались менее выраженными в группе Кардиомагнила. Так, средний балл тяжести диспептических расстройств по аналоговой шкале через 12 нед лечения у принимавших Кардиомагнил и Тромбо АСС составил 0,37 и 0,86 (значение p не указано), а длительность симптомов выраженной диспепсии – 22 и 37 дней соответственно ($p < 0,005$). Через 3 нед лечения (на этом сроке была отмечена максимальная выраженность симптомов диспепсии) в группе Кардиомагнила значительно реже возникали дискомфорт/боль в эпигастральной области и изжога (рис. 4).

Частота эрозивного поражения СО желудка и ДПК также оказалась ниже у пациентов, принимавших Кардиомагнил (рис. 5).

Поскольку у всех больных использовали одну и ту же дозировку АСК (150 мг/сут), то преимущества Кардиомагни-

ла над препаратом Тромбо АСС в уменьшении ulcerогенного воздействия на ЖКТ достаточно очевидны.

В этой же работе был выполнен фармакоэкономический анализ применения разных форм АСК. Критерием эффективности лечения считали невозникновение эрозивно-язвенного поражения слизистой ЖКТ. Дозы АСК в обеих группах были одинаковыми (150 мг/сут), но поскольку пациенты 2-й группы ежедневно принимали по 2 таблетки препарата (Тромбо АСС 100 + 50 мг), то общее количество таблеток у них оказалось больше – 4690 против 3003 в группе Кардиомагнила. Стоимость 1 таблетки была примерно одинаковой у получавших Кардиомагнил и Тромбо АСС – 1,6 и 1,7 руб., но стоимость курса лечения оказалась меньше в группе Кардиомагнила – 4804,8 против 7973 руб. Эффективность лечения составила 77,5% в группе Кардиомагнила и 35% – у получавших Тромбо АСС. С учетом частоты возникновения гастропатии и расходов 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 фармакоэкономических позиций.

Сравнительный анализ влияния длительной (не менее 1 года) терапии АСК на морфофункциональное состояние СО желудка у больных ССЗ был выполнен Э.П.Яковенко и соавт. [21]. Результаты исследования опубликованы в 2013 г. В открытом сравнительном одноцентровом исследовании участвовали 132 пациента (средний возраст 65 лет) без заболеваний ЖКТ в анамнезе. Все больные до включения в исследование принимали АСК не менее 1 года, из них 68 человек получали Кардиомагнил 150 мг/сут, 64 – Тромбо АСС 100 мг/сут. Всем обследуемым выполняли эзофагогастроуденоскопию с биопсией из тела и антрального отдела желудка (и из других отделов по показаниям) и 2-часовую интрагастральную рН-метрию в теле желудка. У части пациентов (37 принимали Кардиомагнил, 34 – Тромбо АСС) была проведена фармакологическая проба, смысл которой заключался в измерении интрагастрального уровня рН в течение часа до и после приема исследуемого препарата.

Анализ результатов эндоскопических исследований СО желудка показал, что у обследуемых преобладал эритематозно-геморрагический вариант гастропатии, ассоциированной с приемом АСК. При измерении интрагастрального уровня рН оказалось, что более 70% пациентов имели сохранную кислотопродуцирующую функцию желудка, несмотря на устоявшееся представление о том, что в процессе физиологического старения пищеварительная система подвергается ряду структурных инволютивных изменений, сопровождающихся нарушением ее функций. В группе Кардиомагнила выявили меньшую частоту возникновения эпигастральных болей и симптомов постпрандиальной диспепсии (30% против 55% соответственно, $p < 0,05$), эритематозно-геморрагических изменений слизистой желудка и ДПК без язв и эрозий (43% против 61% соответственно; $p < 0,05$) и меньшую тяжесть поражения слизистой, выраженную в баллах по шкале Ланца (4,4 балла против 10,9 балла соответственно); $p < 0,05$. При проведении фармакологических проб обнаружили повышение интрагастрального уровня рН в группе Кардиомагнила (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 диспептических расстройств и лучшую переносимость буферной формы АСК. Повышая интрагастральный уровень рН, гидроксид маг-

ния способствует быстрой эвакуации АСК из желудка, уменьшает время ее контакта со СО и снижает интрагастральное давление, оказывая тем самым протективный эффект, поскольку интрагастральная кислотность является одним из повреждающих факторов для слизистой желудка. Исследование Э.П.Яковенко и соавт. убедительно продемонстрировало более щадящее воздействие буферной формы АСК на слизистую ЖКТ по сравнению с кишечнорастворимой формой (препаратом Тромбо АСС).

В 2014 г. опубликованы результаты еще одного отечественного исследования Н.В.Ломакина и соавт. [22], посвященного сравнительной оценке антиагрегантной активности кишечнорастворимой и буферной форм АСК. В этом одноцентровом проспективном сравнительном рандомизированном испытании принимали участие 60 больных в возрасте 42–92 года с разными ССЗ (ИБС, перенесенный ИМ, СД, церебральный и периферический атеросклероз). Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы ($n=26$) принимали Кардиомагнил в дозе 75 мг/сут. Пациенты 2-й группы ($n=33$) получали Тромбо АСС 100 мг/сут. Оценивали спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов; содержание ТхВ₂ в сыворотке крови и функциональную активность тромбоцитов в цельной крови с использованием арахидоновой кислоты в качестве агониста. Лабораторные исследования выполняли исходно (до приема первой таблетки АСК), через 2 ч, 1 и 7 дней после приема первой дозы препарата. Полностью завершили исследование 59 человек.

Исходно у стабильных больных спонтанная агрегация и ответ на низкие (0,1 мкМ) дозы АДФ отсутствовали, что наблюдалось в течение всего периода исследования. В ответ на 1 мкМ АДФ выявлено значительное снижение агрегации тромбоцитов на фоне приема обоих препаратов АСК. Значимое ($p < 0,05$) снижение индуцированной агрегации тромбоцитов было отмечено через 2 ч после приема каждого препарата, а уже через 1-е сутки Кардиомагнил подавлял агрегацию тромбоцитов в существенно большей степени, чем Тромбо АСС ($p < 0,05$).

Тестирование активности тромбоцитов в цельной крови методом VerifyNow проводили на 7-й день терапии АСК. Значимых различий по уровню активности тромбоцитов между пациентами, принимавшими Кардиомагнил и Тромбо АСС, обнаружено не было – 455,4±14,3 единицы реактивности на АСК против 477,3±11,7 единицы реактивности на АСК (ARU) соответственно ($p=0,17$). Число пациентов с резистентностью к АСК (ARU≥550) оказалось несколько меньше в группе Кардиомагнила – 15,4% против 21,2% у получавших Тромбо АСС ($p=0,05$).

Недельный прием обоих АСК-содержащих препаратов приводил к значительному снижению содержания ТхВ₂ в сыворотке крови. При этом у больных, получавших Кардиомагнил, отмечено более выраженное подавление синтеза ТхВ₂. Так, по сравнению с исходным уровнем содержание ТхВ₂ на 7-й день лечения в группе Кардиомагнила снизилось на 54,4%, а у получавших Тромбо АСС – на 19,6% ($p < 0,05$ по сравнению с Кардиомагнилом).

Итак, рассмотренные нами отечественные исследования указывают на то, что по сравнению с кишечнорастворимой формой (препарат Тромбо АСС) буферная форма АСК оказывает более выраженный антиагрегантный эффект и в меньшей степени повреждает СО ЖКТ. Результаты этих работ подтверждают и дополняют данные крупного японского исследования [23], опубликованные в 2014 г. В этом исследовании кишечнорастворимую форму АСК принимали 7936 пациентов, буферную – 1711; побочные эффекты со стороны ЖКТ случались у 2995 и 685 больных соответственно. Важно, что пациенты, принимавшие кишечнорастворимую АСК, у которых возникли побочные эффекты, оказались существенно старше таких же больных, получавших буферную АСК (53,5±13,9 года против

42,7±19,3 года; $p < 0,01$); также среди них преобладали мужчины (62,1% против 40,3%); $p < 0,01$. У получавших кишечнорастворимую АСК оказалась выше потребность в дополнительном приеме ингибиторов протонной помпы, чем у леченных буферной АСК – 25,4% против 14,4%. При анализе осложнений со стороны ЖКТ в течение 6 мес терапии у принимавших кишечнорастворимую АСК риск развития язвы был выше в 1,6 раза (относительный риск – ОР 1,58; 95% доверительный интервал – ДИ 1,23–2,06), гастрита или дуоденита – в 1,3 раза (ОР 1,30; 95% ДИ 1,03–1,65), мелены – в 14 раз (ОР 14,38; 95% ДИ 2,19–607,95). Аналогичный анализ безопасности 12-месячного лечения показал, что у принимавших кишечнорастворимую АСК риск развития язвы был выше в 1,4 раза (ОР 1,39; 95% ДИ 1,13–1,73), мелены – в 21 раз (ОР 20,83; 95% ДИ 3,33–863,25). Несмотря на преимущества буферной формы АСК, нельзя все же исключить, что подобная разница в какой-то мере может быть обусловлена гендерными различиями между пациентами, принимавшими кишечнорастворимую и буферную формы АСК.

Заключение

Буферная форма АСК превосходит простую и кишечнорастворимую формы по эффективности и безопасности. Препарат Кардиомагнил сочетает в себе преимущества простой АСК (быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия, более прогнозируемый антиагрегантный эффект) с протективным действием гидроксида магния на СО ЖКТ. Препарат имеет 2 дозировки (АСК 75 мг + гидроксид магния 15,2 мг; АСК 150 мг + гидроксид магния 30,4 мг), соответствующие как российским, так и международным рекомендациям по первичной и вторичной профилактике ССЗ. У пациентов, которым показана терапия АСК, выбор Кардиомагнила в качестве антиагреганта для длительной терапии позволяет уменьшить риск ulcerогенного воздействия на ЖКТ и улучшить субъективную переносимость лечения без снижения антиагрегантного эффекта.

Литература/References

1. Панченко Е.П., Добровольский А. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999. / Panchenko E.P., Dobrovolskii A. Trombozy v kardiologii. Mekhanizmy razvitiia i vozmozhnosti terapii. M.: Sport i kul'tura, 1999. [in Russian]
2. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA et al. Platelet-Active Drugs: The Relationships among dose, effectiveness, and side effects. The Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy 2004. *Chest* 2004; 126: 234s–264s.
3. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ACCP Evidence – based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2): 89s–119s.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
5. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325: 1261–6.
6. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2179–83.
7. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.

8. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patient without Coronary or other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002; 106: 388–91.
9. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клин. медицина*. 2000; 78 (3): 4–10. / Nasonov E.L., Karateev A.E. Porazheniia zheludka, svyazannye s priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. *Klin. meditsina*. 2000; 78 (3): 4–10. [in Russian]
10. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1716–25.
11. Wallace JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology* 1990; 99 (2): 295–304.
12. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S et al. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and hypothesis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (4): 289–99.
13. Sagar KA, Smyth MR. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21: 383–92.
14. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–8.
15. Pedersen A, FitzGerald G. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 1984; 311: 1206–11.
16. Endo H, Hosono K, Inamori M et al. Incidence of small bowel injury induced by low-dose aspirin: a crossover study using capsule endoscopy in healthy volunteers. *Digestion* 2009; 79: 44–51.
17. 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.
18. 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.
19. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 1–4. / Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Sravnitel'nyi analiz osnovnykh i pobochnykh effektiv razlichnykh form atsetilsalitsilovoi kisloty. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2004; 13 (3): 1–4. [in Russian]
20. Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (9): 570–5. / Vertkin A.L., Aristarkhova O.Yu., Adonina E.V. i dr. Bezopasnost' i farmakoeconomicheskaiia effektivnost' primeneniia razlichnykh preparatov atsetilsalitsilovoi kisloty u patsientov s IBS. *Rus. med. zhurn.* 2009; 17 (9): 570–5. [in Russian]
21. 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. / Iakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Iakovenko A.V. i dr. Vliianie preparatov atsetilsalitsilovoi kisloty na morfofunktsional'noe sostoianie slizistoi obo-lochki zheludka u kardiologicheskikh patsientov pozhilogo vozrasta. *Serdts*. 2013; 12 (3): 145–50. [in Russian]
22. Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце*. 2014; 78 (4): 206–14. / Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buriachkovskaiia L.I., Vershinina M.G. Sravnenie antiagregantnoi effektivnosti raznykh form atsetilsalitsilovoi kisloty. *Serdts*. 2014; 78 (4): 206–14. [in Russian]
23. 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Воробьева Наталья Михайловна – ст. науч. сотр. лаб. сердечно-сосудистого старения обособленного структурного подразделения ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова «Российский геронтологический научно-клинический центр». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru