

АСК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: выбор дозы и формы выпуска

Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) в лечении пациентов высокого сердечно-сосудистого (СС) риска стало сегодня стандартным подходом, и новые исследования свидетельствуют о том, что реализованы далеко не все возможности, связанные с ее применением. Современные тенденции и возрастающие требования к препаратам для длительного применения обуславливают актуальность вопросов, связанных с безопасностью терапии АСК, ведь для того чтобы быть уверенным в сохранении пациентами приверженности к лечению, необходимо обеспечить его приемлемую безопасность и хорошую переносимость.

О том, какими путями можно достичь этих целей, рассказал в своем выступлении заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» (ДМА), доктор медицинских наук, профессор **Виталий Иосифович Мамчур**.



Более 250 лет прошло с того момента, как священник Эдмунд Стоун из Чиппинг-Нортон в Оксфордшире (Англия) сделал в Королевском обществе Лондона

доклад об эффективности настойки коры ивы при лихорадочном ознобе. Через несколько десятилетий после этого (в 1828 г.) профессор фармакологии Мюнхенского университета Иоганн Бюхнер извлек из коры ивы кристаллы салициловой кислоты, и только в 1897 г. баварский химик Феликс Хоффман получил более безопасную для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) форму салициловой кислоты – АСК. В 1899 г. было начато промышленное производство АСК и ее широкое применение в клинической практике немецкими врачами Куртом Виттгаузером и Юлиусом Вольгемуттом.

После того как в 1967 г. Wells и Aledort описали антиагрегантные свойства АСК, начались клинические исследования, результаты которых в итоге подтвердили ее эффективность в снижении риска СС-осложнений у пациентов с атеросклерозом. Сегодня АСК – один из наиболее широко известных и назначаемых препаратов, и перспективы ее использования в клинической практике расширяются.

Механизм антиагрегантного действия АСК основан на ее способности ингибировать синтез тромбоксана A_2 из арахидоновой кислоты вследствие угнетения активности фермента циклооксигеназы. Снижение количества тромбоксана A_2 в тромбоцитах способствует уменьшению агрегации тромбоцитов. Антиагрегантное действие АСК сохраняется в течение 5-7 дней, так как под ее влиянием тромбоциты теряют способность к агрегации в течение всего периода жизни (7-10 дней). Кроме того, АСК угнетает образование фибрина за счет снижения синтеза тромбина. АСК способствует активации фибринолиза вследствие высвобождения активаторов плазминогена и изменения структуры волокон фибрина. Перечисленные эффекты АСК в полной мере проявляются при ее применении в низких дозах, что подтверждено во многих клинических исследованиях и метаанализах. Именно низкие дозы АСК (75-150 мг) при длительном применении обеспечивали

в клинических исследованиях снижение риска СС-событий и смерти. Это продемонстрировано и в метаанализе исследовательской группы АТТС (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2007), в котором показано, что низкие дозы АСК более эффективны в снижении риска осложнений и улучшении исходов, чем высокие при длительном приеме.

Очевидно, лучшее влияние на прогноз при использовании меньших доз АСК связано с более низким риском побочных эффектов антиагрегантной терапии. Эти эффекты обусловлены способностью АСК снижать синтез простагландина E_2 и простаглицина, обладающих гастропротекторным действием в слизистой оболочке желудка, что приводит к повышению риска осложнений со стороны ЖКТ. Увеличение частоты возникновения эрозий, язв и желудочно-кишечных кровотечений – ожидаемые осложнения терапии АСК, которых, однако, можно избежать при условии предварительного обследования больного, проведения профилактических мероприятий и правильного выбора формы препарата. Профессор В.И. Мамчур сосредоточился на последнем аспекте, уделив внимание особенностям фармакокинетики АСК.

АСК после приема внутрь быстро и полностью всасывается в ЖКТ, превращаясь в основной активный метаболит – салициловую кислоту, которая образуется уже в стенке желудка. Концентрация последней в плазме крови становится максимальной через 10-20 мин после приема внутрь. Салициловая кислота метаболизируется в печени, и ее метаболиты выводятся из организма преимущественно почками; период полувыведения составляет 2-3 ч. АСК – слабая кислота, которая, попадая в кислую среду желудка, не ионизируется и поэтому, будучи растворимой в липидах, подвергается диффузии, то есть быстро всасывается. Когда АСК попадает в эпителиальные клетки желудка, она ионизируется, частично теряет способность диффундировать и задерживается в этих клетках. Такая ионная ловушка является механизмом, посредством которого АСК концентрируется в клетках желудка и повреждает его слизистую оболочку. В организме АСК превращается в салициловую кислоту, которая при рН 7,4 находится преимущественно в ионизированной форме и, таким образом, остается во внеклеточной жидкости.

В настоящее время на украинском рынке зарегистрировано большое количество различных форм АСК в разных дозировках, и врач должен четко понимать, в чем состоят отличия разных препаратов АСК друг от друга и какие имеются обоснования для назначения определенных дозировок АСК с целью длительного лечения.

Кроме простых форм АСК производители предлагают формы с кишечнорастворимой оболочкой и соединения АСК с антацидами (так называемые буферные формы). Следует отметить, что магния карбонат основной, входящий в состав некоторых препаратов АСК, является вспомогательным средством и функций антацида не выполняет.

Современные технологии производства и широкий выбор вспомогательных веществ позволяют фармацевтическим компаниям осуществлять серийное производство препаратов с рН-зависимым высвобождением действующего вещества и надежным воспроизведением качественных характеристик. Первые попытки создания кишечнорастворимых форм лекарственных средств, устойчивых к среде желудка и высвобождавших действующее вещество в тонком кишечнике, были предприняты достаточно давно – более 150 лет назад, и современные технологии изготовления

покрытий для таких препаратов кардинально отличаются от тех, которые применялись в начале прошлого века. Сегодня для нанесения кишечнорастворимых покрытий на таблетки, капсулы, pellets, гранулы, кристаллы используются разнообразное высокотехнологичное фармацевтическое оборудование и формуляции, обеспечивающие рН-зависимое высвобождение действующего вещества в кишечнике. К кишечнорастворимому покрытию сегодня выдвигается ряд жестких требований: растворимость в широком диапазоне растворителей для вариативности состава готовой лекарственной формы; оптимальные подходящие механические свойства и соответствующая растворимость в желудочно-кишечных жидкостях – такая, при которой не уменьшается биодоступность действующего вещества.

Нанесение покрытий является важной технологической операцией в производстве твердых лекарственных форм, на современном этапе важной задачей многих фармацевтических компаний является разработка новых веществ для нанесения покрытий и применение новых технологий и оборудования для их нанесения.

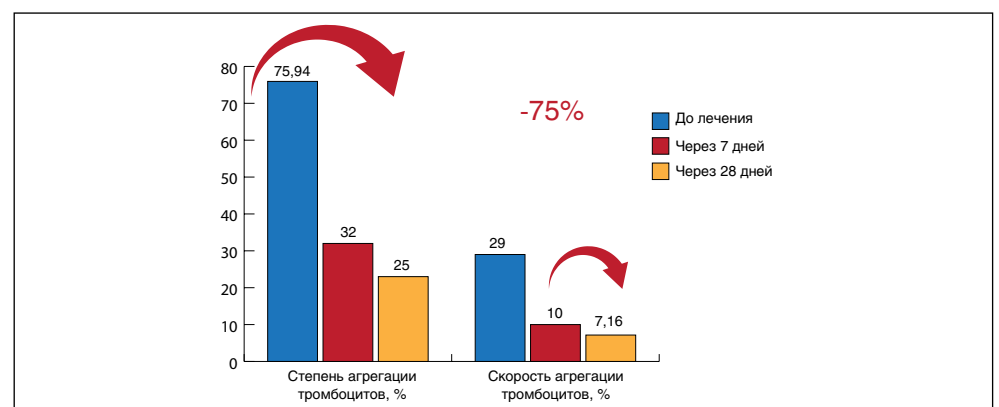


Рис. 1. Динамика основных показателей антиагрегантной активности препарата Лоспирин

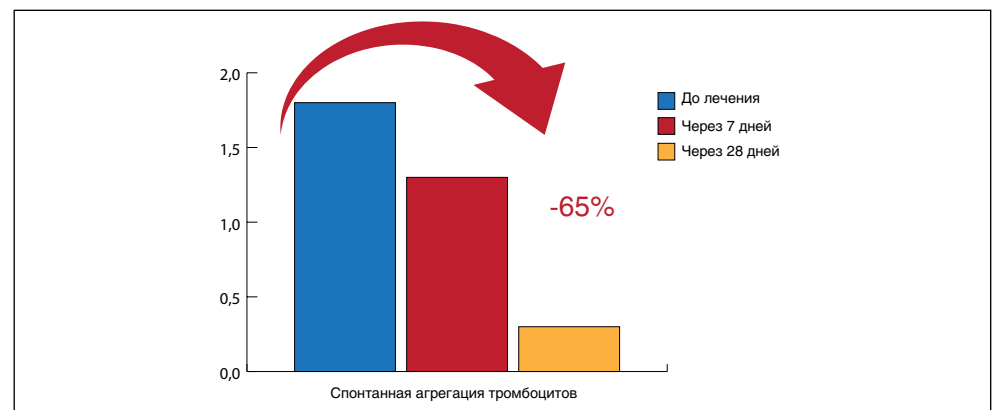


Рис. 2. Спонтанная агрегация тромбоцитов под действием препарата Лоспирин

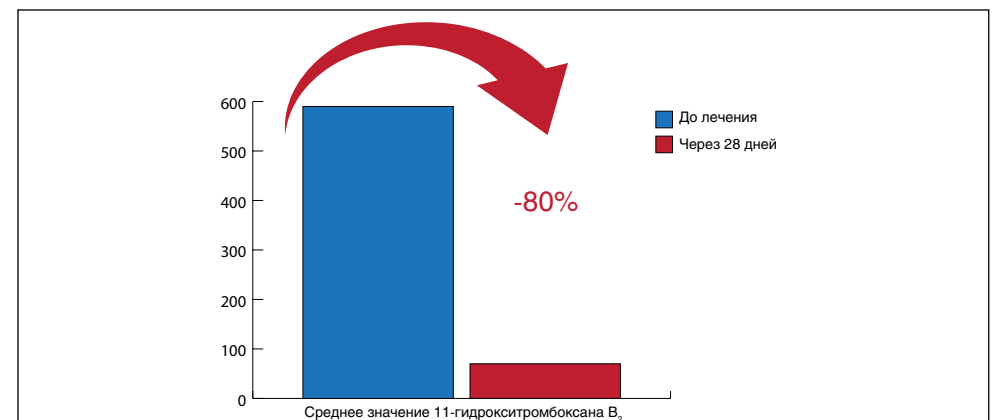


Рис. 3. Эндогенная продукция тромбоксана у пациентов на фоне приема препарата Лоспирин

Кишечнорастворимые покрытия защищают действующее вещество, содержащееся в таблетке, от действия кислой среды желудка, предохраняют слизистую желудка от раздражающего действия некоторых препаратов, локализуют действующее вещество в кишечнике, пролонгируют его действие в определенной степени, обладают выраженным влагозащитным эффектом. Целесообразность использования кишечнорастворимых форм АСК подтверждена в исследовании, в котором сравнивали переносимость терапии АСК в кишечнорастворимой оболочке с обычной формой препарата. Показано, что при переводе с незащищенной формы АСК на кишечнорастворимую частота изжоги уменьшается в 5 раз, а болей в желудке – в 6 раз (R. Dietz et al., 2003).

Кишечнорастворимые покрытия выдерживают воздействие желудочного сока в течение 2-4 ч и более, что позволяет таким лекарственным формам в неизменном виде проходить через желудок. В кишечнике они растворяются в течение 1 ч, обеспечивая высвобождение действующего вещества. Время нахождения препарата в желудке зависит от различных факторов: наличия и состава пищи в желудке; плотности содержимого желудка и препарата; размера таблетки; физико-химических свойств вспомогательных веществ; возможности адгезии к стенке желудка. Изменение состава оболочки или вспомогательных веществ может привести к более раннему растворению в желудке и другим малопрогнозируемым последствиям, что повысит риск негативного воздействия на слизистую желудка. В связи с этим важно быть уверенным, что препарат производится на сертифицированном оборудовании, из сертифицированных веществ, со строгим соблюдением всех технологических процессов и в соответствии с современными стандартами.

Именно таким препаратом является Лоспирин (Кусум Фарм ООО) – кишечнорастворимая форма АСК в дозе 75 мг, достаточной для обеспечения антитромбоцитарного эффекта и рекомендованной к длительному применению у пациентов высокого СС-риска. Таблетки Лоспирина имеют кислотоустойчивое покрытие нового поколения, которое надежно защищает слизистую оболочку желудка от повреждения. Производство препарата Лоспирин осуществляется в соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика), что повышает доверие к производителю и уверенность в качестве препарата.

Прием препарата Лоспирин в дозе 75 мг/сут обеспечивает постоянную концентрацию АСК в плазме крови и устойчивый антиагрегантный эффект, что было подтверждено в проспективном исследовании, проведенном на базе кафедры фармакологии и клинической фармакологии ДМА. В этом исследовании оценивались антитромбоцитарный эффект, безопасность и переносимость препарата Лоспирин в дозе 75 мг 1 р/сут у пациентов с ишемической болезнью сердца (длительность анамнеза – от 3 до 27 лет). В числе других лабораторных методов исследования применяли пробу Дьюке (оценка времени кровотечения), оптическую агрегометрию (степень и скорость агрегации тромбоцитов) и оценивали продукцию тромбоксана А₂.

Согласно результатам исследования на фоне приема препарата Лоспирин наблюдался выраженный

антиагрегантный эффект, что и нашло отражение в изменении указанных лабораторных показателей (рис. 1, 2, 3).

По данным исследования, Лоспирин в дозе 75 мг/сут увеличивал время кровотечения в минутах по Дьюке в 1,65 раза, и этот эффект является ожидаемым. Однако данный показатель оставался в пределах нормальных значений, что свидетельствует об эффективности и приемлемой безопасности Лоспирина.

Результаты исследования с Лоспирин позволили сделать вывод, что препарат обеспечивает эффективную антиагрегантную защиту у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые относятся к категории высокого риска. На протяжении

28 дней наблюдения препарат хорошо переносился и не вызывал значимых побочных эффектов при применении в дозе 75 мг/сут.

Таким образом, необходимость длительного применения АСК у кардиологических пациентов высокого СС-риска обуславливает необходимость использования защищенных форм препарата для уменьшения вероятности возникновения ЖКТ-осложнений. Кишечнорастворимая форма АСК обеспечивает стабильность действующего вещества при прохождении через желудок и улучшает профиль эффективности и безопасности препарата. Препарат Лоспирин – АСК в дозировке 75 мг, который производится в Украине в соответствии с европейскими стандартами,

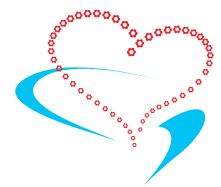
подтвердил свою эффективность и благоприятный профиль безопасности в украинском исследовании. Низкий риск побочных эффектов и приемлемая для украинских пациентов цена позволят сформировать высокую приверженность к длительному приему Лоспирина, что является важным условием для снижения СС-риска. Оптимальное соотношение цена/качество делает Лоспирин препаратом выбора для многих пациентов, нуждающихся в длительной антиагрегантной защите: с ишемической болезнью сердца, заболеванием периферических артерий, перенесших вмешательства на коронарных сосудах и других.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

3v

ЛОСПИРИН®

Серцю допомагає
і зменшує побічну дію на шлунок!



ЗРОБЛЕНО В УКРАЇНІ
ДЛЯ УКРАЇНЦІВ

Kusum Pharm

Виробник:
ТОВ «Кусум Фарм»
(Україна, м. Суми)
тел.: 0 (44) 495 82 88
www.kusumpharm.com

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.
ЛОСПИРИН® Р.П. МОЗ України № UA/9202/01/01. **Склад.** 1 таблетка містить кислоти ацетилсаліцилової 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антиромботичні засоби. Код АТС В01А С06. **Показання для застосування.** Первинна профілактика інфаркту міокарда у хворих на стенокардію; вторинна профілактика інфаркту міокарда; профілактика тромбозів та емболій, у тому числі у пацієнтів із підвищеним ризиком їх виникнення (після операцій на серці та судинах, коронарного шунтування); профілактика порушень мозкового кровообігу за ішемічним типом. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до ацетилсаліцилової кислоти та інших саліцилатів. Ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту у фазі загострення; геморагічний діатез, тромбоцитопенія, гемофілія; печінкова недостатність та оксалурія; бронхіальна астма; одночасне лікування антикоагулянтами; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрокси. **Період вагітності і годування груддю.** Дитячий вік до 18 років. **Побічні ефекти.** Алергічні реакції: бронхоспазм, шкірні висипання; у хворих групи ризику – провокація нападів бронхіальної астми. **З боку органів травлення:** нудота, блювання, діарея; іноді, при тривалому застосуванні, можливі ерозії, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки та шлунково-кишкова кровотеча. **З боку органів кровотворення:** тромбоцитопенія, залізодефіцитна анемія (пов'язана з кровотечами зі шлунково-кишкового тракту). **З боку статевий системи:** подовження тривалості менструації. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.**