



Обзорная статья / Review article

Современные подходы к выбору лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты в кардиологии

С.Р. Гиляревский^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ruМ.В. Голшмид¹, <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ruН.Г. Бенделиани², <https://orcid.org/0000-0003-3102-1958>, n.bendo@mail.ruИ.М. Кузьмина³, <https://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzmina.skelif@gmail.com¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1² Институт коронарной и сосудистой хирургии; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 7³ Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21

Резюме

Статья посвящена современным подходам к выбору оптимальных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты (АСК), которые обеспечивают высокую биодоступность препаратов АСК. Рассматривается актуальность совершенствования тактики применения АСК с целью как первичной, так и вторичной профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждается изменение роли АСК в профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. в составе комбинированной анти тромботической терапии, включающей АСК, а также либо ингибитор P2Y₁₂, либо низкую дозу ривароксабана. Приводятся доказанные данные, которые стали основанием для сомнений в достаточной биодоступности кишечнорастворимой формы АСК, а также в предсказуемости ответной реакции на терапию. Отдельная часть статьи посвящена вопросам безопасности разных форм АСК, в частности – влиянию на слизистую оболочку тонкого кишечника. Приводятся результаты клинических исследований, в ходе выполнения которых оценивали влияние приема АСК в кишечнорастворимой и буферной форме на слизистую оболочку тонкого кишечника, а также риск развития кровотечений. Кроме того, рассматривается проблема снижения эффективности приема АСК у лиц с избыточной массой тела или ожирением. В статье предоставляется информация о продолжающихся рандомизированных исследованиях по оценке эффективности увеличения кратности приема АСК, а также по эффективности хронофармакологических подходов к оптимизации применения АСК. На основании выполненного анализа делается вывод о том, что в настоящее время предпочтительной лекарственной формой АСК можно считать буферную форму, которая, с одной стороны, обеспечивает менее выраженное влияние на слизистую оболочку желудка и тонкого кишечника, а с другой – обеспечивает высокую биодоступность, а также минимальную вариабельность ответной реакции на лечение.

Ключевые слова: профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, буферная форма, биодоступность

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Бенделиани Н.Г., Кузьмина И.М. Современные подходы к выбору лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты в кардиологии. *Атеротромбоз*. 2022;12(1):8–18. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-8-18>.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Это никак не повлияло на мнение авторов.

Current approaches to the selection of acetylsalicylic acid dosage forms in cardiology

Sergey R. Gilyarevskiy^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>, sgilarevsky@rambler.ruMaria V. Golshmid¹, <https://orcid.org/0000-0002-9865-4998>, golshmid@yandex.ruNana G. Bendeliani², <https://orcid.org/0000-0003-3102-1958>, n.bendo@mail.ruIrina M. Kuzmina³, <https://orcid.org/0000-0001-9458-7305>, kuzmina.skelif@gmail.com¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia² Institute of Coronary and Vascular Surgery; 8, Bldg. 7, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia³ Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

The article is devoted to modern approaches to the selection of optimal dosage forms of acetylsalicylic acid (ASA), which ensure high bioavailability of ASA drugs. The relevance of improving the tactics of ASA use for both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is discussed. Changes in the role of ASA in the prevention of cardiovascular disease complications are discussed, including as part of combined antithrombotic therapy, including ASA and either P2Y₁₂ inhibitor or low-dose rivaroxaban. Evidence is presented that has led to doubts about the sufficient bioavailability of the enteric form of ASA, as well as the predictability of the response to therapy. A separate part of the article is devoted to the safety of different forms of ASA, in particular - the effect on the mucosa of the small intestine. The results of clinical studies evaluating the effect of ASA intake in enteric-soluble and buffered forms on the small intestinal mucosa and the risk of bleeding are presented. In addition, the problem of decreased effectiveness of ASA intake in overweight or obese individuals is considered. The article provides information on ongoing randomized trials to assess the effectiveness of increasing the frequency of ASA intake, as well as the effectiveness of chronopharmacological approaches to optimize the use of ASA. The analysis performed leads it to conclude that the buffer form can now be considered the preferred acetylsalicylic acid (ASA) dosage form, which, on the one hand, exerts a less pronounced effect on the gastric and small intestinal mucosa, and on the other hand, ensures high bioavailability, as well as minimal variability of treatment response.

Keywords: prevention of complications of cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, intestinal soluble form, buffer form, bioavailability

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Bendeliani N.G., Kuzmina I.M. Current approaches to the selection of acetylsalicylic acid dosage forms in cardiology. *Atherothrombosis*. 2022;12(1):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-1-8-18>.

Conflict of interest: the article was prepared with the support of “Nizhpharm” JSC (STADA Group). It did not affect the authors' opinion in any way.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ ДОЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Актуальность профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не вызывает сомнений. Данные, полученные до начала пандемии COVID-19, свидетельствовали о существенном за последние 30 лет увеличении в мире числа пациентов, у которых развились ССЗ (с 271 млн человек в 1990 г. до 523 млн человек в 2019 г.), а также об увеличении числа умерших от осложнений ССЗ (с 12,1 в 1990 г. до 18,6 млн в 2019 г.) [1]. В период пандемии COVID-19 отмечено дополнительное увеличение частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта [2] и сахарного диабета (СД) [3], а также смертности от осложнений ССЗ [4]. Именно поэтому проблемы профилактики осложнений ССЗ в ближайшие годы станут еще более актуальными с учетом отдаленных последствий пандемии.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) остается одним из основных препаратов для профилактики развития осложнений ССЗ. История АСК началась более 100 лет назад, когда в 1897 г. немецкий химик F. Hoffmann установил, что добавление ацетильной группы к салициловой кислоте приводит к уменьшению раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [5]. В 1971 г. профессор фармакологии J. Vane опубликовал статью, где описал механизм действия АСК, который состоит в зависимости от дозы подавлении синтеза простагландинов [6]. Наконец, «кардиологическая история» АСК началась в 1974 г., когда были опубликованы результаты первого относительно небольшого рандомизированного клинического исследования (РКИ) по оценке эффективности приема АСК с целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших острый ИМ. В ходе выполнения такого предварительного РКИ были получены данные об отчетливой тенденции к снижению риска смерти в группе приема

АСК по сравнению с группой плацебо через 6 и 12 мес. На 12 и 25% соответственно [7]. Очевидно, что требовалось подтверждение полученным данным в ходе выполнения крупных РКИ и метаанализов РКИ.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ ДОЗ АСК С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ССЗ

В последующем были получены убедительные подтверждения эффективности приема АСК с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ, которые были суммарно отражены в результатах метаанализа 16 РКИ по оценке эффектов приема АСК с целью вторичной профилактики, и в которые были включены 17 тыс. пациентов [8]. По сравнению с приемом плацебо прием АСК в целом приводил к статистически значимому снижению частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний (с 8,2%/год в группах плацебо до 6,7%/год в группах АСК; $p < 0,0001$) в отсутствие статистически значимого увеличения риска развития геморрагического инсульта, но обуславливал снижение частоты развития любого инсульта (с 2,54%/год в группах плацебо до 2,08%/год в группах АСК; $p = 0,002$), а также снижение риска осложнений коронарной болезни сердца (с 5,3% в группах плацебо до 4,3% в группах АСК; $p < 0,0001$). В то же время результаты метаанализа 6 РКИ по оценке эффектов приема АСК с целью первичной профилактики осложнений ССЗ, в которые были включены 95 тыс. участников, имевших низкий рассчитанный риск развития осложнений ССЗ, указывали лишь на умеренное (хотя и статистически значимое) абсолютное снижение частоты развития осложнений сосудистых заболеваний за счет приема АСК (с 0,57%/год в группах плацебо до 0,51%/год в группах АСК; $p = 0,0001$), в основном за счет снижения

частоты развития несмертельного ИМ (с 0,23%/год в группах плацебо до 0,18%/год в группах АСК; $p < 0,0001$). Однако такой небольшой положительный эффект сопровождался статистически значимым увеличением риска развития тяжелых кровотечений из ЖКТ и внечерепных кровоизлияний (в группах АСК и группах плацебо такая частота достигала 0,10 и 0,07%/год соответственно; $p < 0,0001$).

Таким образом, на основании данных метаанализа, которые приведены ранее, а также результатов нескольких крупных РКИ, завершенных в последние годы, применение АСК с целью первичной профилактики стало более ограниченным.

В 2022 г. американские эксперты, повторно проанализировав имеющуюся доказательную информацию, пришли к выводу о том, что с умеренной определенностью можно говорить о том, что применение АСК с целью профилактики осложнений ССЗ имеет небольшие суммарные преимущества у лиц в возрасте от 40 до 59 лет с рассчитанным риском развития таких осложнений 10% и более в течение 10 лет [9]¹. В то же время, по мнению экспертов, также с умеренной определенностью можно утверждать, что применение АСК у лиц 60 лет и старше не имеет клинических преимуществ. Поскольку на индивидуальном уровне результаты расчета риска развития осложнений ССЗ недостаточно точны, при решении вопроса о применении АСК с целью первичной профилактики считается обоснованным использовать рассчитанный риск осложнений ССЗ лишь в качестве исходной информации при обсуждении вопроса о возможности назначения АСК. Подразумевается, что начало приема АСК может иметь более отчетливые преимущества при более высоком

¹ Показания для применения препаратов АСК могут отличаться в разных странах.

рассчитанном риске развития осложнений ССЗ (например, превышающим 15 или 20% в течение 10 лет).

Кроме того, в дополнение к возрасту и рассчитанному риску осложнений ССЗ решение о назначении АСК с целью первичной профилактики должно быть совместным и приниматься после предоставления пациенту данных о возможных преимуществах и рисках, связанных с приемом АСК [9]. Некоторые эксперты выделяют клинические ситуации, которые занимают промежуточное положение между первичной и вторичной профилактикой («primary prevention and a half»), к которым относят случаи субклинического атеросклероза. Нельзя, однако, не отметить, что, несмотря на мнение экспертов, в США частота приема АСК с целью первичной профилактики в группе лиц 70 лет и старше достигает около 45% [10].

Наконец, следует учитывать, что, помимо самостоятельной роли применения АСК прежде всего с целью вторичной профилактики осложнений ССЗ, АСК играет важную роль в такой профилактике в качестве компонента комбинированной антитромботической терапии. На сегодняшний день имеется доказательная информация, которая свидетельствует об эффективности использования подобной терапии, которая включает ингибитор P2Y₁₂ или низкую дозу ингибитора Ха-фактора ривароксабана.

Таким образом, использование лекарственных форм АСК, применение которых обеспечивает высокую биодоступность и предсказуемость ответной реакции на терапию, представляется важным.

БИОДОСТУПНОСТЬ АСК КАК ОДИН ИЗ ГЛАВНЫХ КРИТЕРИЕВ ВЫБОРА АСК

Недавно в ходе проведенного вебинара под председательством известного эксперта, профессора М. Gibson, посвященного

различным аспектам применения АСК с целью профилактики осложнений ССЗ [11], обсуждались вопросы оптимизации терапии. В качестве одного из важных подходов указывалось на необходимость использования лекарственных форм АСК с высокой и предсказуемой биодоступностью, а также биодоступностью, эквивалентной препаратам с немедленным высвобождением действующего вещества, т. е. простым формам АСК [11]. Кроме того, отмечалось, что при выборе лекарственной формы АСК рекомендуется учитывать преимущества тех из них, которые оказывают менее выраженное токсическое влияние на ЖКТ.

В настоящее время продолжается разработка новых лекарственных форм АСК, которые имеют очень высокую биодоступность, что может иметь значение в некоторых клинических ситуациях, в частности при остром ИМ. Ранее было установлено, что продолжительность периода до подавления тромбоксана В₂ (ТхВ₂) на 50% после проглатывания разжеванной таблетки АСК достигало 12 мин. Считается, что достижение более быстрого фармакодинамического эффекта было бы желательно в ранней фазе эволюции тромба у пациентов с ИМ или ишемическим инсультом. С целью увеличения скорости подавления функции тромбоцитов за счет АСК был разработан препарат, состоящий из наночастиц АСК, который применяется в виде сухого порошка, доставляемого с помощью ингалятора. Использование ингаляционной формы ацетилсалициловой кислоты (ИФ-АСК) обеспечивает доставку АСК в организм, минуя ЖКТ, и позволяет избежать метаболизма препарата в печени, а также быстрее достичь определенной концентрации в малом круге кровообращения. Ингалятор имеет небольшие размеры и сходен по размеру с ингаляторами, которые используют для лечения заболеваний легких.

Для оценки эффектов такого препарата было выполнено открытое и нерандомизированное исследование I фазы [12]. В ходе выполнения исследования сравнивали эффекты применения ИФ-АСК по 50 мг ($n = 6$) или по 100 мг ($n = 5$) с эффектами применения ФР-АСК по 162 мг ($n = 6$) у здоровых добровольцев с нормальной функцией легких. Результаты исследования свидетельствовали о полном подавлении АТ, вызванной арахидоновой кислотой, в обеих группах применения обеих доз ИФ-АСК, которое достигалось в течение 2 мин, в то время как в группе ФР-АСК такой эффект достигался в течение 30 мин. Результаты предварительного исследования позволяют предположить, что ингаляции АСК с помощью новой системы доставки лекарств обеспечат сокращение периода до достижения высокой экспозиции препарата и более выраженное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению с формами препарата, при которых его разжевывают или проглатывают раствор.

Тем не менее очевидно, что больший практический интерес представляют данные о биодоступности лекарственных форм АСК, которые в настоящее время широко используют в клинической практике, т. е. кишечнорастворимые формы АСК (КР-АСК) и желудочнорастворимые формы (ЖР-АСК), включая буферные формы (БФ-АСК). Далее остановимся на имеющейся доказательной информации о биодоступности именно таких лекарственных форм АСК.

ИСТОЧНИКИ СОМНЕНИЙ В ДОСТАТОЧНОЙ БИОДОСТУПНОСТИ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ АСК

Одним из первых исследований, результаты которого стали основанием для сомнений в приемлемой биодоступности КР-АСК, стало одноцентровое перекрестное исследование по сравнительной оценке фармакологических

эффектов разных лекарственных форм АСК, включая КР-АСК и ЖР-АСК, с оценкой связи таких эффектов с отсутствием ответной реакции на терапию [13]. В исследование было включено 40 пациентов с СД 2-го типа, которых рандомизированно распределяли в группу начального приема АСК по 325 мг/сут в виде одной из трех лекарственных форм: ЖР-АСК, АСК с модифицированной за счет липидной основы высвобождением действующего вещества и КР-АСК. Начало антиагрегантного действия АСК оценивали по скорости и выраженности подавления образования ТхВ2 в крови. Отсутствие ответной реакции на прием АСК считали в тех случаях, когда остаточный уровень ТхВ2 превышал пороговый уровень, при котором может быть повышен риск тромбоза (подавление образования ТхВ2 менее 99% или его концентрация более 3,1 нг/мл) в течение 72 ч после приема препарата в течение 3 дней. Далее приведены результаты той части исследования, которые касаются сравнения эффектов приема ЖР-АСК и КР-АСК. Частота отсутствия ответной реакции на прием препарата в группе ЖР-АСК и группе КР-АСК составляла 15,8 и 52,8% соответственно ($p < 0,001$). В группе КР-АСК у 56% пациентов концентрация ТхВ2 превышала пороговый уровень более 3,1 нг/мл, в то время как в группе ЖР-АСК такой уровень отмечен лишь у 18% участников ТхВ2 ($p < 0,0001$). Более частое отсутствие ответной реакции в группе КР-АСК, по сравнению с группой ЖР-АСК, сопровождалось существенно меньшей экспозицией препарата ($C_{\text{макс}}$ и АUC в группе КР-АСК были меньше по сравнению с группой ЖР-АСК на 63 и 77% соответственно). Кроме того, в группе КР-АСК отмечалась существенная межиндивидуальная вариабельность ответной реакции на прием исследуемого препарата. На основании полученных данных авторы исследования сделали вывод о том, что у большей доли пациентов, принимавших

КР-АСК, не удалось достичь полного подавления образования ТхВ2 вследствие неполной абсорбции, так что сниженная биодоступность может обуславливать недостаточную ответную реакцию на терапию.

Сходные данные были получены и в ходе выполнения РКИ по сравнительной оценке разных лекарственных форм АСК, включая 3 препарата КР-АСК 75 мг и растворимую форму АСК 75 мг, в которое был включен 71 здоровый доброволец [14]. Важно отметить, что продолжительность приема АСК в таком исследовании достигала 14 дней. Результаты исследования свидетельствовали о том, что неэффективность применения АСК (подавление образования ТхВ2 менее чем на 95%) отмечалась у 14 участников, но ни в одном случае не отмечено отсутствия реакции при использовании растворимой формы АСК. Следует отметить, что по данным логистического регрессионного анализа масса тела 80 кг и более была связана с увеличением вероятности отсутствия ответной реакции на прием КР-АСК. На основании полученных данных авторы сделали вывод о более высокой эффективности «простой формы» АСК, которая обеспечивает преимущественное всасывание в желудке, по сравнению с КР-АСК. По мнению авторов, менее высокая биодоступность КР-АСК и недостаточная абсорбция в тонком кишечнике в условиях более высокой pH могут обуславливать недостаточное подавление агрегации тромбоцитов [14].

Следует немного подробнее остановиться на возможном взаимодействии между более высокой массой тела и клинической эффективностью КР-АСК. Так, в ходе выполнения крупного РКИ ARRIVE по оценке эффективности приема КР-АСК по 100 мг/сут с целью первичной профилактики осложнений ССЗ не удалось подтвердить гипотезу о снижении риска развития клинических исходов,

включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ, нестабильной стенокардии, инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения за счет использования исследуемого препарата по сравнению с плацебо (отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,81 до 1,13; $p = 0,6038$) [15]. Однако частота развития тяжелых кровотечений из ЖКТ (хотя в основном слабовыраженных) увеличивалась статистически значимо более чем в 2 раза при приеме КР-АСК по сравнению с плацебо (отношение риска 2,11 при 95% ДИ от 1,36 до 3,28; $p = 0,0007$). Трактовать результаты исследования ARRIVE трудно в связи с тем, что почти 40% пациентов досрочно прекратили прием исследуемых препаратов, а также в связи с тем, что реальный риск развития осложнений ССЗ оказался ниже рассчитанного при включении. Однако можно предположить, что отчасти такие результаты могли быть обусловлены достаточно большой массой тела участников. Так, медиана массы тела в группе КР-АСК достигала 82 (межквартильный диапазон – МКД от 35 до 163), а средний индекс массы тела $28,3 \pm 4,3$ кг/м². В связи с этим следует напомнить результаты метаанализа, которые практически одновременно с опубликованием исследования ARRIVE были представлены в журнале Lancet [16]. Результаты метаанализа индивидуальных данных о 117 279 участниках 10 РКИ по оценке эффективности применения низких доз АСК (100 мг/сут и менее) и более высоких доз АСК (300–325 мг/сут или 500 мг/сут и более) свидетельствовали о том, что применение низких доз АСК (т. е. 75–100 мг/сут), в т. ч. КР-АСК было эффективно по сравнению с плацебо для профилактики осложнений сосудистых заболеваний только у пациентов с массой тела менее 70 кг, но не имело преимуществ у 80% мужчин и почти у 50% женщин с массой тела 70 кг или более; у пациентов

с массой тела 70 кг и более эффективными для профилактики таких осложнений были только более высокие дозы АСК.

Таким образом, можно предположить, что при применении КР-АСК взаимодействие с массой тела могло становиться еще более клинически значимым, ограничивая эффективность исследуемого препарата. Поэтому можно считать обоснованной рекомендацию европейских экспертов использовать АСК без кишечнорастворимой оболочки у пациентов с массой тела более 120 кг или индексом массы тела 35 кг/м^2 и более для того, чтобы предотвратить последствия снижения биодоступности АСК и недостаточной ответной реакции на терапию [17].

В некоторых случаях недостаточно высокая абсорбция АСК может иметь наиболее выраженные отрицательные последствия. В течение 6 ч после выполнения коронарного шунтирования с целью увеличения вероятности проходимости коронарных шунтов рекомендуется прием АСК с последующим неопределенно длительным применением [18]. В связи с этим представляют интерес результаты исследования по оценке абсорбции ЖР-АСК (по 75 мг 1 раз в день) после коронарного шунтирования [19]. В исследование было включено 53 пациента, у которых образцы крови брали за 1 день до операции, а затем в 1-й и 2-й после операции. Концентрацию АСК оценивали с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, а агрегацию тромбоцитов – с использованием анализатора VerifyNow. Результаты исследования свидетельствовали о статистически значимом уменьшении концентрации АСК в крови в 1-й и 2-й день после операции ($p < 0,0001$). В подгруппе пациентов ($n = 10$) при более частой оценке уровня АСК в крови было отмечено существенное замедление увеличения концентрации АСК через 2, 3 и 4 ч после приема АСК, которое

сохранялось в течение 2 дней после операции. Можно предполагать, что в случае приема КР-АСК абсорбция была бы еще меньше.

Результаты недавно выполненного исследования, в котором у здоровых добровольцев в возрасте от 37 до 63 лет оценивали метаболизм КР-АСК и ЖР-АСК с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, свидетельствовали о выраженной вариабельности фармакокинетических показателей КР-АСК [20]. После приема КР-АСК продолжительность периода до достижения максимальной концентрации препарата в крови ($t_{\text{макс}}$) находилась в диапазоне между 3 и 6 ч, для ЖР-АСК $t_{\text{макс}}$ находилась в диапазоне между 0,5 и 1,0 ч. При приеме КР-АСК отмечалась более высокая межиндивидуальная вариабельность абсорбции, а у одного участника после приема КР-АСК отсрочка абсорбции достигала 8 ч. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) была меньше после приема КР-АСК (725,5 нг.ч/мл; МКД от 89,8 до 1222 нг.ч/мл) по сравнению с таковой после приема ЖР-АСК (823,1 нг.ч/мл; МКД от 624 до 1196 нг.ч/мл).

Учитывая указанные ограничения биодоступности КР-АСК, представляет интерес вопрос о том, можно ли в целом повысить эффективность АСК за счет увеличения дозы препарата, кратности приема или использования хронофармакологических подходов. Далее остановимся на результатах РКИ, в которых изучались или продолжают изучаться указанные аспекты применения АСК.

СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА УТОЧНЕНИЕ ТАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ АСК С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ССЗ

В ходе выполнения открытого прагматического РКИ ADAPTABLE была предпринята попытка сравнить клиническую эффективность

применения двух доз АСК по 81 мг/сут и 325 мг/сут у пациентов с хроническим течением ССЗ, обусловленного атеросклерозом [21]. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группой приема АСК по 81 мг/сут и группой приема АСК по 325 мг/сут по частоте развития клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель общей смертности, частоты госпитализаций по поводу ИМ или инсульта (отношение риска 1,02 при 95% ДИ от 0,91 до 1,14), а также и по частоте госпитализаций по поводу тяжелых кровотечений (отношение риска 1,18 при 95% ДИ от 0,79 до 1,77). Однако трактовать полученные в РКИ ADAPTABLE результаты трудно, т. к. в ходе выполнения открытого исследования 41,6% пациентов в группе АСК по 325 мг самостоятельно переходили на прием АСК по 81 мг/сут. Как бы там ни было, полученные данные не изменили тактики применения низких доз АСК (от 75 до 100 мг) с целью профилактики развития осложнений ССЗ.

В ходе выполнения продолжающегося открытого РКИ ANDAMAN (Aspirin Twice a Day in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndrome) проверяют гипотезу о более высокой эффективности приема 2 раза в сутки по сравнению с его приемом 1 раз в сутки с целью вторичной профилактики развития осложнений ССЗ у пациентов с СД, которые перенесли острый коронарный синдром².

Наконец, в ходе выполнения продолжающегося открытого РКИ CARING (Chronotherapy With Low-dose Aspirin for Primary Prevention) сравнивают эффективность применения АСК при приеме после пробуждения или перед сном у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД 2-го типа по влиянию на профилактику развития осложнений ССЗ или осложнений болезни почек³.

² <https://clinicaltrials.gov>.

³ Там же.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИЕМА АСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРЕПАРАТА

С целью уменьшения повреждающего действия АСК на слизистую желудка были созданы специальные лекарственные формы препарата. При производстве КР-АСК обычно используют целлюлозу или силикон с целью предотвращения разрушения таблетки в желудке, что обуславливает гидрофильность препарата и его растворение в 12-перстной кишке и тонком кишечнике, т. е. в более щелочной среде, когда pH достигает 7,0 [22].

Кроме того, для защиты слизистой желудка используют т. н. БФ-АСК, содержащие гидроксид магния, карбонат кальция или карбонат магния, которые уменьшают концентрацию ионов водорода в ЖКТ. Это приводит к увеличению растворимости липофильных препаратов АСК в желудке, что, в свою очередь, обуславливает увеличение абсорбции и способствует сокращению времени контакта АСК со слизистой желудка и, следовательно, снижению раздражения слизистой АСК [23]. В нашей стране наиболее часто в качестве БФ-АСК используют оригинальный препарат Кардиомагнил, который содержит 75 или 150 мг АСК и 15,2 и 30,39 мг магния гидроксида соответственно.

Применение таких модифицированных лекарственных форм АСК у отдельных пациентов позволяет уменьшить дискомфорт, связанный с раздражением желудка [24, 25].

Более того, в ходе выполнения метаанализа 6 РКИ, включавших 15 621 участников, были получены данные о том, что в большинстве исследований прием КР-АСК не оказывал защитного влияния на ЖКТ [26].

Было показано, что использование таких форм может не снижать риска кровотечений из ЖКТ. Также было установлено, что сопутствующее применение ингибитора протонного насоса омепразола позволяло

существенно уменьшить частоту повреждения слизистой желудка по сравнению с изолированным приемом КР-АСК. Результаты метаанализа также свидетельствовали о том, что даже кратковременный прием КР-АСК приводит к отчетливому повреждению слизистой тонкого кишечника [26].

Остановимся подробнее на данных о том, что прием КР-АСК может приводить к существенному повреждению слизистой кишечника. Предположение о повреждающем влиянии КР-АСК на слизистую тонкого кишечника вначале было высказано на основании результатов экспериментального исследования на животных с введением АСК в 12-перстную кишку [27]. Практически одновременно такие данные были подтверждены во время клинических исследований.

В ходе выполнения ретроспективного обсервационного исследования оценивали связь между применением КР-АСК и БФ-АСК в течение более 3 мес. и частотой поражения слизистой оболочки тонкого кишечника [28]. В исследование были включены данные о 70 пациентах, у которых была выполнена капсульная эндоскопия для оценки частоты развития скрытых кровотечений из ЖКТ. В исследовании оценивали число небольших повреждений кишечника и выраженность воспалительных изменений тонкого кишечника по шкале Lewis. Результаты анализа свидетельствовали о статистически значимо большем числе эрозий и язв в тонком кишечнике при использовании КР-АСК по сравнению с БФ-АСК ($p = 0,017$ и $0,037$ соответственно). Медиана оценки по шкале Lewis, которая отражает частоту воспалительных изменений слизистой тонкого кишечника, была статистически значимо выше в группе КР-АСК по сравнению с группой БФ-АСК ($p = 0,035$). Таким образом,

полученные данные позволяют предположить, что прием БФ-АСК оказывает менее выраженное отрицательное влияние на слизистую оболочку тонкого кишечника по сравнению с приемом КР-АСК.

Безопасность приема КР-АСК и БФ-АСК сравнивали в ходе выполнения достаточно крупного когортного исследования [25]. 701 пациент принимал АСК: КР-АСК и БФ-АСК – 434 пациента и 267 пациентов соответственно. Медиана продолжительности наблюдения за ними достигала 1778 ± 747 дней. Прием КР-АСК и БФ-АСК сопровождался сходной частотой любых клинически явных кровотечений из ЖКТ (такая частота составляла 3,9 и 3,7% соответственно; $p = 0,92$). Однако в группе КР-АСК отмечалась отчетливая тенденция к увеличению частоты снижения уровня гемоглобина в крови, которое, предположительно, было обусловлено кровотечением из тонкого кишечника (такая частота составляла 2,0 и 0,3% соответственно; $p = 0,06$ для логрангового критерия). Таким образом, несмотря на сходную в целом частоту развития явных кровотечений из ЖКТ, при применении КР-АСК была выше вероятность снижения гемоглобина, обусловленного кровопотерей из тонкого кишечника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, по мнению многих экспертов, высокая биодоступность становится одним из главных критериев выбора лекарственной формы АСК. Накоплено довольно много данных о том, что прием ЖР-АСК, включая БФ-АСК, сопровождается большей биодоступностью по сравнению с КР-АСК. Кроме того, имеющиеся данные позволяют предположить, что КР-АСК не приводит к существенному уменьшению выраженности повреждения слизистой желудка, но может увеличивать частоту повреждения

слизистой тонкого кишечника, т. е. отдела ЖКТ, возможность исследования которого в условиях клинической практики ограничена. Таким образом, использование БФ-АСК можно считать предпочтительной тактикой, т. к. такая форма обеспечивает высокую

биодоступность и предсказуемую ответную реакцию, а также менее высокий риск поражения тонкого кишечника.

Поступила / Received 02.05.2022
Поступила после рецензирования / Revised 16.05.2022
Принята в печать / Accepted 17.05.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
2. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P., Lindmark K., Fors Connolly A.M. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* 2021;398(10300):599–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
3. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):311–321. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
4. Sidney S., Lee C., Liu J., Khan S.S., Lloyd-Jones D.M., Rana J.S. Age-Adjusted Mortality Rates and Age and Risk-Associated Contributions to Change in Heart Disease and Stroke Mortality, 2011-2019 and 2019-2020. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e223872. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3872>.
5. Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>.
6. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>.
7. Elwood P.C., Cochrane A.L., Burr M.L., Sweetnam P.M., Williams G., Welsby E. et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the secondary prevention of mortality from myocardial infarction. *Br Med J.* 1974;1(5905):436–440. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5905.436>.
8. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1).
9. Davidson K.W., Barry M.J., Mangione C.M., Cabana M., Chelmsow D., Coker T.R. et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2022;327(16):1577–1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>.
10. Boakye E., Uddin S.M.I., Obisesan O.H., Osei A.D., Dzaye O., Sharma G. et al. Aspirin for cardiovascular disease prevention among adults in the United States: Trends, prevalence, and participant characteristics associated with use. *Am J Prev Cardiol.* 2021;8:100256. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100256>.
11. O'Donoghue M.L., Navar A.M., Gulati M., Cannon C., Angiolillo D.J., Gibson M. *Should You Stop (or Start) Aspirin? Ask Your Doctor – Clarifying the Continued Role of Aspirin in Secondary Prevention: A Town Hall.* 2021. Available at: <https://clinicaltrialsresults.org/should-you-stop-or-start-aspirin-ask-your-doctor/>.
12. Gurbel P.A., Bliden K.P., Chaudhary R., Tantry U.S. First In-Human Experience With Inhaled Acetylsalicylic Acid for Immediate Platelet Inhibition: Comparison With Chewed and Swallowed Acetylsalicylic Acid. *Circulation.* 2020;142(13):1305–1307. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047477>.
13. Bhatt D.L., Groussier T., Dong J.F., Logan D., Jeske W., Angiolillo D.J. et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(6):603–612. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.050>.
14. Cox D., Maree A.O., Dooley M., Conroy R., Byrne M.F., Fitzgerald D.J. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke.* 2006;37(8):2153–2158. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec>.
15. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10152):1036–1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31924-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X).
16. Rothwell P.M., Cook N.R., Gaziano J.M., Price J.F., Belch J.F.F., Roncaglioni M.C. et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2018;392(10145):387–399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31133-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31133-4).

17. Rocca B., Fox K.A.A., Ajjan R.A., Andreotti F., Baigent C., Collet J.P. et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39(19):1672–1686E. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy066>.
18. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):e4–e17. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001039>.
19. Hattesen A.L., Modrau I.S., Nielsen D.V., Hvas A.M. The absorption of aspirin is reduced after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(3):1059–1068. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.088>.
20. Dei Cas M., Rizzo J., Scavone M., Femia E., Podda G.M., Bossi E. et al. In-vitro and in-vivo metabolism of different aspirin formulations studied by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Sci Rep.* 2021;11(1):10370. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89671-w>.
21. Jones W.S., Mulder H., Wruck L.M., Pencina M.J., Kripalani S., Muñoz D. et al. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(21):1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>.
22. Angiolillo D.J., Prats J., Deliangyris E.N., Schneider D.J., Scheiman J., Kimmelstiel C. et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(4):465–479. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01090-2>.
23. Lanza F.L., Royer G.L. Jr., Nelson R.S. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med.* 1980;303(3):136–138. <https://doi.org/10.1056/NEJM198007173030305>.
24. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelon J.M., Sheehan J., Koff R.S., Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet.* 1996;348(9039):1413–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01254-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01254-8).
25. Hirata Y., Kataoka H., Shimura T., Mizushima T., Mizoshita T., Tanida S. et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(7–8):803–809. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.568522>.
26. Kedir H.M., Sisay E.A., Abiye A.A. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. *Int J Gen Med.* 2021;14:4757–4763. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S326929>.
27. Lichtenberger L.M., Phan T., Okabe S. Aspirin's ability to induce intestinal injury in rats is dependent on bile and can be reversed if pre-associated with phosphatidylcholine. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(4):491–496. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100851>.
28. Endo H., Sakai E., Higurashi T., Yamada E., Ohkubo H., Iida H. et al. 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(10):833–838. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.05.016>.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии, 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; golshmid@yandex.ru

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения, Институт коронарной и сосудистой хирургии; 119049, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 8, корп. 7; n.bendo@mail.ru

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующая научным отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21; kuzmina.sklif@gmail.com

Information about the authors:

Sergey R. Gilyarevskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: AAN-4179-2021; sgilarevsky@rambler.ru

Maria V. Golshmid, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; golshmid@yandex.ru

Nana G. Bendeliani, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of Scientific Advisory Department, Institute of Coronary and Vascular Surgery; 8, Bldg. 7, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia; n.bendo@mail.ru

Irina M. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Emergency Cardiology, Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; kuzmina.sklif@gmail.com