

УДК 615.22:616.1-084-085

**А.Б. СУГРАЛИЕВ**

Центральная клиническая больница Медицинского центра  
Управления делами Президента РК, г. Алматы

## ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ О ПОЛЬЗЕ И МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?



*Ацетилсалициловая кислота (АСК) является одним из наиболее широко используемых противовоспалительных препаратов, и польза его применения в суточной дозе  $\geq 300$  мг достаточно хорошо известна. Кроме того, АСК в более низких дозах  $\leq 100$  мг в сутки успешно применяется для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и широко поддерживается международными рекомендациями по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.*

*Что касается применения аспирина для первичной профилактики, баланс между развитием сосудистых событий и возможностью развития крупных кровотечений, вызванных применением АСК, по существу остается неопределенным. При этом установлено, что абсолютная выгода, связанная с применением антитромбоцитарной терапии для первичной профилактики, по крайней мере, на порядок ниже по сравнению со вторичной профилактикой.*

*Гастроинтестинальные нежелательные побочные эффекты на фоне применения АСК широко известны и прежде всего связываются с влиянием АСК на метаболизм циклооксигеназы-1. Дополнительный повреждающий эффект также связан с местным воздействием АСК на слизистую оболочку желудка и кишечника. Самым опасным проявлением АСК-индуцированной гастропатии является гастроинтестинальное кровотечение, которое развивается с частотой 0,6-1% в год и увеличивается на фоне двойной или тройной антитромботической терапии. Уменьшение частоты АСК-индуцированной гастропатии возможно при использовании АСК в низких дозах – до 100 мг в сутки. Однако, несмотря на снижение дозы АСК, у некоторых пациентов на фоне приема АСК наблюдается диспепсия, которая отражается на качестве жизни пациента и приверженности пациентов к лечению. Результаты долгосрочного исследования переносимости, а также двойного слепого исследования с помощью фиброгастроскопии свидетельствуют о возможности улучшения ЖК переносимости АСК при комбинации АСК и глицина по сравнению с обычной формой АСК.*

*Целью данной статьи является обзор обновленных доказательств эффективности и безопасности низких доз АСК для вторичной и первичной профилактики ССЗ, а также обсуждение дополнительного преимущества применения АСК для здоровья в результате длительной анти-тромбоцитарной терапии у практически здоровых людей при низком среднем риске сердечно-сосудистых событий.*

*Ключевые слова:* профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, ацетилсалициловая кислота (АСК), улучшение желудочно-кишечной переносимости АСК, комбинация АСК+Глицин.

### Механизм действия ацетилсалициловой кислоты

В основе антитромботической и противовоспалительной активности ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежат изменения активности ферментов циклооксигеназы в результате ацетилирования. Ацетилирование с помощью АСК является необратимым, в результате этого меняются ферментные свойства, продолжительность жизни целевого энзима, что в большинстве случаев сопровождается увеличением временного периода полураспада неметаболизированной АСК в крови, что составляет приблизительно 30 минут. Ацетилирование является характерным только для АСК в отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1-4]. Циклооксигеназа (COxs) являются основной мишенью действия для АСК при низких, антитромбоцитарных дозировках от 75 до 325 мг в сутки. В результате ацетилирования ЦОГ-1 предотвращается выработка про-

стагландина (PGs) и тромбксана А2 из арахидоновой кислоты. Кроме того, ацетилирование ЦОГ-2 также снижает выработку PG, но, главным образом, меняется активность фермента COX липоксигеназы, которая продуцирует «АСК-триггерный (запускаемый) липоксин» (АТЛ) путем взаимодействия с лейкоцит-липоксигеназой [5]. Установлено, что 15-эпи-липоксин А4 представляет собой составной защитный липид, который помогает поддерживать здоровое состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшать острые воспалительные реакции и улучшать заживление тканей [4]. АСК более сильно ингибирует активность ЦОГ-1 по сравнению с ЦОГ-2 [1-4].

В настоящее время признано, что в основе антитромбоцитарного механизма действия АСК лежит способность АСК к ацетилированию, т.е. к ингибированию активности ЦОГ-1 с последующим блокированием образования тромбксана

**Контакты:** Сугралиев Ахметжан Бегалиевич, канд. мед. наук, кардиолог-ангиолог, член рабочей группы по тромбозам Европейского Общества кардиологов, член Американской коллегии кардиологов, руководитель Центра инноваций и образования Центральной клинической больницы Медицинского центра Управления делами Президента РК, г. Алматы. Тел. + 7 701 710 29 76, e-mail: asugraliyev@gmail.com

**Contacts:** Akhmetzhan Begalievich Sugraliyev, MD PhD, Cardiologist and angiolgist, member of Thrombosis Working Group of European Society of Cardiology, Member of American College of Cardiology, Head of the Center of Innovation and Education of Central Clinical Hospital of Medical Center of President's Affairs Administration of Republic of Kazakhstan, Almaty c. Ph. + 7 701 710 29 76, e-mail: asugraliyev@gmail.com

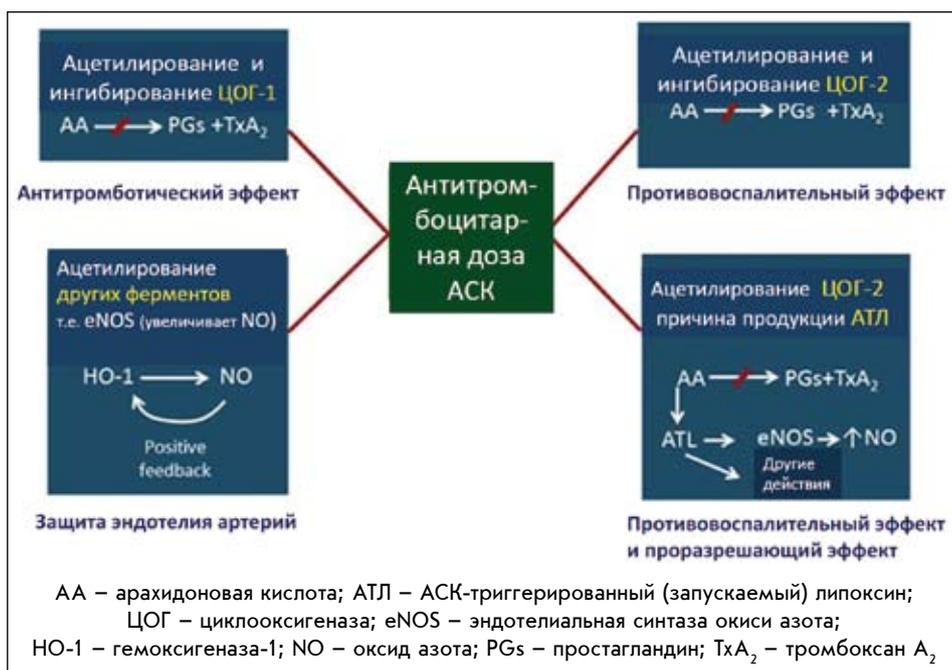


Рисунок 1 – Многочисленный эффект антитромбоцитарной дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) [8]

[6]. Однако клинические эффекты АСК не могут быть исключительно связаны только с ингибированием ЦОГ-1 в тромбоцитах. При этом не исключается роль АСК в снижении активности тромбоцитов к секреции и агрегации. Кроме того, в процессе участвуют также паракриновые продукты секреции тромбоцитов, такие как сфингозин-1-фосфата (S1-P), медиаторы воспаления и митогены других клеток, например, лейкоцитов и эндотелиальных клеток, а также другие механизмы, имеющие отношение к ацетилированию в процессе воспаления, тромбоза и онкогенеза (рис. 1) [1-7]

**Роль ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний**

Эффективность низких доз аспирина (≤100 мг один раз в день) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний хорошо известна и убедительно доказана в плане уменьшения риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий – нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или смерти от сосудистых причин – примерно на 22% [9, 10, 11]. Основанием для этого являются результаты метаанализа 16 исследований по вторичной профилактике у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, инсультом или транзиторной ишемией головного мозга, которые показали, что применение низких доз аспирина является эффективным в предотвращении приблизительно одного из пяти атеротромботических сосудистых осложнений (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сосудистой смерти) [12]. Это означает, что имеются четкие основания для абсолютного снижения приблизительно 10 – 20 событий на 1000 ежегодных нефатальных событий, в то же время несколько в меньшей степени, но достоверно снижается сосудистая

смерть. Однако, чтобы получить подобные результаты, придется заплатить цену увеличением абсолютного количества крупных внечерепных осложнений, кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в зависимости возраста и пола больных. Тем не менее, установлено, что реальная польза применения антитромбоцитарной терапии с помощью АСК существенно превышает возможные риски при проведении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний после эпизода острого коронарного синдрома с подъемом или без

подъема сегмента ST, включая больных, которым проводилась неинвазивная реваскуляризация с установлением стента [9-12]. При этом существует увеличение риска гастро-интестинальных (ГИ) и экстракраниальных кровотечений на фоне применения АСК. Механизмы развития желудочно-кишечных кровотечений недостаточно хорошо изучены, тем не менее установлено, что они связаны прежде всего с антитромбоцитарным действием АСК, в частности, вмешательством АСК в процесс коагуляции крови, которая начинается с активации функции тромбоцитов. Увеличение количества желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений в результате местного раздражающего эффекта АСК на слизистую оболочку желудка и ингибирование локального биосинтеза простагландина остаются до сих пор предметом дискуссии [13]. Тем не менее, установлено, что применение АСК с целью вторичной профилактики позволяет предупредить развитие серьезных сердечно-сосудистых событий достоверно больше по сравнению с увеличением риска развития кровотечений. Рекомендуемые дозировки АСК в качестве препарата для вторичной профилактики составляют от 75 мг до 100 мг в сутки [9-12].

**АСК у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Рекомендации по антитромботическим препаратам при остром коронарном синдроме представлены в таблице 1 [14].

Противопоказания для прасугрела: внутречерепные кровоизлияния в анамнезе, перенесенный ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака в анамнезе или продолжающееся кровотечение; прасугрел, как правило, не рекомендуется пациентам ≥75 лет или с весом <60 кг.

Как видно из таблицы 1, АСК является первым антитромбоцитарным препаратом при ОКС. Кроме того, всем

Таблица 1 – Рекомендации по ингибиторам тромбоцитарных рецепторов при ОКС

Рекомендации	Класс <sup>(а)</sup>	Уровень <sup>(б)</sup>	Степень
<b>Пероральная антитромбоцитарная терапия</b>			
АСК рекомендуется всем больным без противопоказаний в начальной нагрузочной дозе 150-300 мг (кто не получал аспирин) и поддерживающей дозе 75-100 мг при отсутствии противопоказаний независимо от стратегии	I	A	Сильная
Рекомендовано применение ингибиторов P2Y <sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов в добавление к ацетилсалициловой кислоте в течение 12 месяцев при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечений <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мгx2 р/день) рекомендован при отсутствии противопоказаний всем пациентам от умеренного до высокого риска ишемических событий вне зависимости от исходной стратегии лечения, включая пациентов, предварительно леченных клопидогрелом, прием которого следует прекратить в начале терапии тикагрелором<sup>(с)</sup>.</li> <li>▪ Прасугрел (60 мг нагрузочная доза, 10 мг поддерживающая доза) рекомендован пациентам, кому планируется проведение ЧКВ при отсутствии противопоказаний<sup>(с)</sup>.</li> <li>▪ Клопидогрел (300-600 мг нагрузочная доза, 75 мг поддерживающая доза) рекомендован пациентам, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел и кто нуждается в приеме пероральных антикоагулянтов</li> </ul>	I	A	Сильная
	I	B	Сильная
	I	B	Сильная
	I	B	Сильная
Возможно укорочение продолжительности применения ингибиторов P2Y <sub>12</sub> до 3–6 месяцев после имплантации стентов DES у больных с высоким риском кровотечения	IIb	A	Слабая
В хронической фазе (>12 мес) после перенесенного ИМ рекомендуется АСК для вторичной профилактики	I	A	Сильная
У больных с некардиоэмболическими транзиторными ишемическими атаками или ишемическим инсультом рекомендуется вторичная профилактика либо дигпиридамомом с АСК, или одним клопидогрелом	III	B	Слабая
АСК не может быть рекомендована у индивидумов без сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний из-за увеличения риска кровотечений	III	B	Слабая
Ингибиторы протонной помпы в комбинации с ДАТТ рекомендуются больным выше среднего риска желудочно-кишечных кровотечений (желудочно-кишечная язва/кровотечения в анамнезе, антикоагулянтная терапия, длительное применение НПВП, кортикостероидов или наличие двух или более признаков из следующих: возраст >65 лет, больные с диспепсией, гастро-эзофагеальными рефлюксами, с инфекцией <i>Helicobacter pylori</i> , хроническим потреблением алкоголя	I	B	Сильная
АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; DES (СЛП) – стенты с лекарственным покрытием; ИМ – инфаркт миокарда; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОКС БПСТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.			
а – Класс рекомендаций. в – Уровень доказательства. с – Для некишечно-покрытой формы препарата; 75-150 мг внутривенно, если пероральный прием препарата не представляется возможным. d – Противопоказания для тикагрелора: наличие внутрочерепных кровоизлияний в анамнезе или продолжающиеся кровотечения.			

пациентам с ОКС рекомендуется дополнительное применение ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов к АСК в течение 12 месяцев при отсутствии противопоказаний, прежде всего высокого риска кровотечения. В качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии, особенно у больных после ранней инвазивной стратегии, рекомендуется применение более сильных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов, таких как тикагрелор или прасугрел из-за их более высокой эффективности по сравнению с клопидогрелом и АСК [14].

У больных в острой стадии церебральной ишемии применение АСК достоверно предотвращает развитие четырех повторных инсультов и пяти сосудистых смертей на 1000 леченных пациентов в течение 2-4 недель (ОР-0,78; ДИ -95%; 0,76-0,80) [15].

Что касается долгосрочной вторичной профилактики после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта или заболеваний периферических артерий (ЗПА), то АСК является наиболее рекомендуемым препаратом благодаря наличию доказательств о его эффективности. В метаанализе 16 исследований, включавших 17 000 человек, согласно данным Antithrombotic Trialists' Collaboration [12], установлено, что в группе больных на фоне применения АСК число серьезных сердечно-сосудистых событий имело место у 6,7% пациентов в год по сравнению с 8,2% в контрольной группе. Риск инсульта составил 2,08% в год в группе АСК по сравнению с 2,59% в группе контроля ( $p = 0,002$ ) и риск коронарных событий составил 4,3% в год в группе АСК по сравнению с 5,3% ( $p=0,0001$ ) в группе сравнения. Кроме того, применение АСК сопровождалось снижением общей смертности на 10% (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82-0,99), при значительном увеличении количества крупных кровотечений. При детальном анализе установлено, что польза применения АСК значительно превосходит риск развития кровотечения.

В то же время сравнительная оценка эффективности АСК и клопидогрела у пациентов с высоким риском ишемических событий после перенесенного инфаркта миокарда, инсульта или заболевания периферических сосудов, по данным исследования CAPRIE, показало, что ингибитор другого рецептора тромбоцита клопидогрел не превосходит по эффективности АСК. При этом частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 5,32% в год в группе клопидогрела по сравнению 5,83% в группе АСК ( $p = 0,043$ ) [17].

Другое сравнительное исследование MATCH по оценке эффективности двойной антитромбоцитарной терапии, состоящей из АСК и клопидогрела, и монотерапии с клопидогрелом у пациентов с ТИА и ишемическим инсультом показало увеличение числа серьезных кровоизлияний [18]. Поэтому комбинированная терапия клопидогрелом и АСК не рекомендуется пациентам с ТИА и ишемическим инсультом.

В то же время у пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом в анамнезе применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), состоящей из АСК и дигидропиридамола, показало превосходство ДАТТ над монотерапией АСК [19]. Кроме того, другое сравнительное исследование антагониста витамина К (АВК) и АСК у по-

добных пациентов не показало лучшую эффективность АВК по сравнению с АСК, к тому же применение АВК сопровождалось увеличением числа кровотечений по сравнению с АСК [20, 21].

У больных с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом прямое сравнительное исследование комбинации дигидропиридамола с АСК и монотерапии клопидогрелом показало, что два режима имели схожие показатели в плане развития повторных инсультов, в том числе геморрагического инсульта (916 против 898; ОР 1,01, 95% ДИ 0,92-1,11). Однако частота крупных геморрагических событий в группе дигидропиридамола и АСК оказалась несколько больше (4,1% против 3,6%). При этом количество инсульта, инфарктов миокарда и сосудистой смерти составило 13,1% в обеих группах [19].

Таким образом, можно сделать следующее заключение относительно применения АСК для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Больные с перенесенным коронарным событием (ИМСПСТ и ИМБПСТ) независимо от стратегии нуждаются в ДАТТ в течение не менее 1 года, за исключением больных высокого риска кровотечения. В случае высокого риска рекомендуется монотерапия АСК. По истечении года ДАТТ пациенты нуждаются в длительной антитромбоцитарной терапии с помощью АСК.

У больных в острой стадии церебральной ишемии применение АСК предотвращает развитие четырех повторных инсультов и пяти сосудистых смертей на 1000 леченных пациентов. При этом эффективность АСК превосходит эффективность ингибитора P2Y<sub>1</sub> рецептора клопидогрела. Добавление клопидогрела к АСК не приносит дополнительную пользу в плане предупреждения повторных событий и к тому же увеличивает риск кровотечений.

### Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Первичная профилактика с помощью АСК у популяции пациентов без сердечно-сосудистых и церебро-васкулярных заболеваний изучалась в метаанализе Antithrombotic Trialists' Collaboration, который включал системный обзор 6 исследований с включением 95 000 больных. Установлено, что применение АСК для первичной профилактики снижает риск развития серьезных сосудистых событий на 0,57% и 0,51%. При этом снижение на 12% пропорционального риска было получено, главным образом, за счет снижения количества нефатального инфаркта миокарда при увеличении количества геморрагического инсульта и незначительного снижения ишемического инсульта. Однако при оценке чистой клинической пользы применения АСК установлено отсутствие клинической выгоды из-за увеличения больших гастроинтестинальных кровотечений на 0,03% в год. Поэтому АСК не может быть рекомендован для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний прежде всего из-за увеличения числа больших кровотечений [12].

Оценка сравнительной эффективности антитромбоцитарной терапии клопидогрела и аспирина у больных с множественными факторами риска в рамках исследования Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance (CHARISMA)

также показала отсутствие клинической выгоды применения как клопидогрела, так и АСК для первичной профилактики [22].

Современная позиция по применению АСК представлена на рис 2. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов у больных с высоким с 10-летним риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) >20% [23, 24] и Фрамингеймскому 10-летнему ожидаемому коронарному риску при уровне риска >10% [25], рекомендуется применение АСК для первичной профилактики. Если уровень риска составляет <10%, то для окончательного решения необходимо учитывать другие факторы. Например, если у пациента имеется неблагоприятный семейный анамнез и пациент страдает колоректальным раком, то в таких случаях считается оправданным применение АСК для первичной профилактики.

#### Антитромботическая терапия больных сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) отмечаются повышенная реактивность тромбоцитов и снижение фармакодинамического ответа на АСК по сравнению с больными без сахарного диабета, что сопровождается увеличением числа повторных эпизодов атеротромбоза, несмотря на регулярный прием АСК [27, 28]. Полагают, что в основе этого лежит участие нескольких механизмов, которые вовлечены в особенности фармакодинамического ответа на антитромбоцитарную терапию у больных СД 2 типа. Среди них выделяют сокращение продолжительности жизни и увеличение жизненной скорости оборота тромбоцитов в результате усиленного обновления тромбоцитов [29, 30]. При этом вновь образованные тромбоциты являются более реактивными по сравнению с уже циркулирующими тромбоцитами [31, 32]. Известно, что АСК имеет только 20-минутный период полураспада, следовательно, АСК при однократном приеме не в состоянии блокировать активность вновь синтезированных тромбоцитов, которые поступают в системный кровоток из-за ускоренного тромбопоэза у больных СД 2 типа [33, 34]. Это ведет к увеличению числа циркулирующих тромбоцитов с неингибированной активностью ЦОГ-1, которые продолжают генерировать высокие уровни тромбоксана, что ведет к активизации тромбоцитов в крови. Возможно, это и объясняет причину развития резистентности к аспирину, которая часто развивается у больных СД 2 типа, что способствует повышенному риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [27, 28, 35, 36].

В нормальных условиях приблизительно, от 10 до 15% циркулирующих тромбоцитов меняются каждый день в результате тромбопоэза. У больных сахарным диабетом в крови циркулирует большое количество крупных и сверхчувствительных молодых тромбоцитов и множество мелких

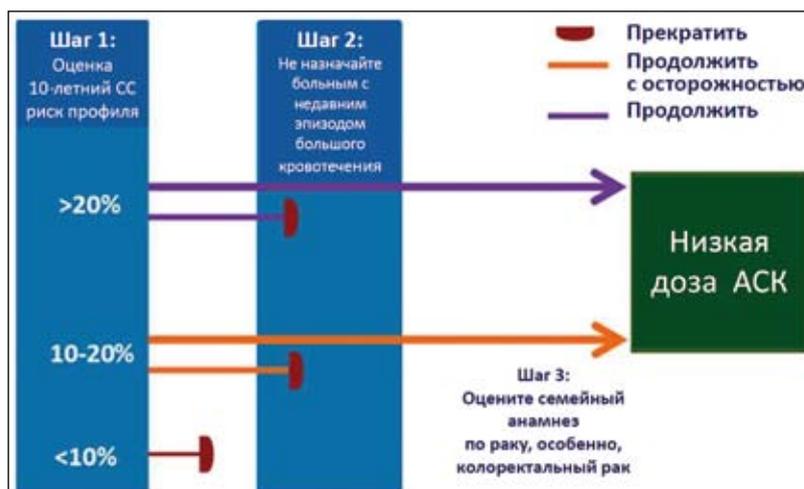


Рисунок 2 – Поэтапный подход к использованию АСК в низких дозах (≤100 мг/сут) согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [23, 26]

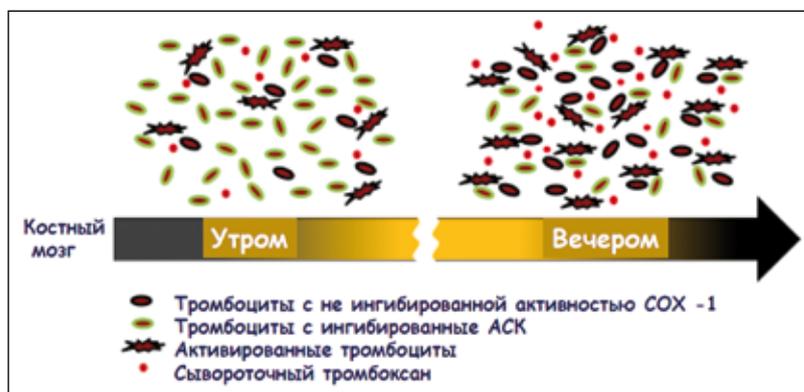


Рисунок 3 – Воздействие однократной дозы АСК на синтезированные тромбоциты у больных СД 2 типа

истощенных тромбоцитов по сравнению с пациентами без диабета [33, 34]. Имеется высокий уровень доказательства, что однократный и ежедневный прием АСК не является достаточным для полного ингибирования всех новых тромбоцитов, которые образуются и высвобождаются из костного мозга в течение 24 часов после приема АСК (рис. 3).

Полагают, что повышение дозы АСК за счет увеличения кратности его приема до 2 раз является наиболее успешной стратегией для достижения более выраженного ингибирующего действия тромбоцитов при СД 2 типа у больных со стабильной формой ИБС. Однако эти данные должны быть проверены в рамках больших клинических исследований.

По данным метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration была доказана эффективность антитромботической терапии у больных сахарным диабетом с клиническими формами КБС, цереброваскулярными заболеваниями и другими формами атеротромботического заболевания [12]. Подробный анализ данных 4500 пациентов с СД установил, что применение антитромбоцитарных препаратов (в основном АСК) приводит к 25% значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий.

Наконец, необходимо отметить, что имеются данные относительно достоверной пользы применения АСК в

профилактике раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, в первую очередь колоректального рака [37], и согласно рекомендации Целевой группы по профилактическому сервису США (USPSTF) United States Preventive Services Task Force (USPSTF), АСК рекомендована для профилактики колоректального рака помимо профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [38].

#### **Возможные механизмы развития желудочно-кишечных осложнений на фоне применения АСК**

Гастроинтестинальные нежелательные побочные эффекты на фоне применения АСК широко известны и достаточно хорошо изучены. Согласно данным развитие АСК-индуцированной гастропатии прежде всего связывается с влиянием АСК на метаболизм циклооксигеназы-1. Установлено, что блокада активности циклооксигеназы подавляет процесс синтеза гастропротекторных простагландинов из арахидоновой кислоты, что, в конечном счете, ведет к снижению продукции слизи и бикарбонатов, нарушению кровотока в слизистой оболочке, повышению адгезии и активации лейкоцитов и ряду других процессов, нежелательных с точки зрения гастроинтестинальной безопасности. В свою очередь эти события вызывают микроциркуляторные нарушения и высвобождение свободных радикалов, что ведет к повреждению слизистой желудка под действием АСК [38]. Дополнительный повреждающий эффект также связан с местным воздействием АСК на клетки слизистой оболочки, что способствует обратной диффузии ионов  $H^+$  и возбуждению болевых рецепторов стенки желудка [39, 40].

Самым опасным проявлением АСК-индуцированной гастропатии является гастроинтестинальное кровотечение, которое развивается с частотой 0,6-1% в год и увеличивается на фоне двойной или тройной антитромботической терапии. В то же время возможно уменьшение частоты АСК-индуцированной гастропатии при использовании АСК в низких дозах до 81 мг в сутки. Несмотря на снижение дозы АСК, у некоторых пациентов на фоне приема АСК наблюдается диспепсия, которая отражается на качестве жизни пациента и приверженности пациентов к лечению. Установлено, что симптомы диспепсии (изжога, отрыжка, тошнота, рвота, боли и дискомфорт в эпигастрии) возникают у 25-40% пациентов, принимающих АСК, и в 5-10% случаев являются причиной самостоятельной отмены препарата [41]. В связи с этим всегда возникает вопрос: как же улучшить переносимость и увеличить приверженность к лечению АСК?

#### **Профилактика АСК-индуцированной гастропатии**

Для улучшения гастроинтестинальной переносимости АСК, увеличения приверженности к лечению и оптимизации соотношения риска и пользы необходимо оценить исходный уровень риска будущих СС событий. При этом в процессе применения АСК необходимо обеспечить оптимальный баланс между риском развития событий и возможным риском АСК-индуцированной гастропатии с риском кровотечения [39].

Важными факторами риска развития АСК-индуцированной гастропатии являются наличие в анамнезе язвенной болезни желудка, хеликобактерной инфекции, более стар-

ший возраст пациента, сопутствующее применение НПВП и ингибиторов  $P2Y_{12}$  рецепторов, антикоагулянтов, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета. Профилактические стратегии для снижения риска АСК-индуцированной гастропатии, кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта включают применение ингибиторов протонной помпы, особенно, во время ДАТТ после перенесенного ОКС. Кроме того, существуют еще альтернативные подходы с помощью лекарственных форм, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, сочетание АСК и антацидов, а также комбинация АСК и аминокислоты глицина, который защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждающего воздействия АСК. Что касается преимуществ кишечнорастворимых форм АСК, они достаточно хорошо представлены в литературе и распространены в Казахстане, также в РК зарегистрирована комбинация АСК и глицина, которая хороша знакома врачам США и Европы, но не совсем знакома врачам нашей страны.

#### **Влияние глицина на гастродуоденальную переносимость ацетилсалициловой кислоты**

Глицин (аминоуксусная кислота, аминоэтановая кислота) представляет собой простейшую протеиногенную аминокислоту, которая используется в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки E640 как модификатор вкуса и аромата. Название глицина происходит от др.-греч. γλυκύς, *glycys* – сладкий из-за сладковатого вкуса аминокислоты. Он применяется в медицине в качестве ноотропного лекарственного средства, в качестве пищевой добавки из-за отсутствия достаточной доказательной базы. Анализ комбинации АСК и глицина в литературе показал, что подобная комбинация является самой распространенной по сравнению с комбинацией АСК и гидроксида магния. Лекарственная форма АСК в комбинации с глицином зарегистрирована во многих развитых странах Европы и США. Доказано, что добавление глицина к АСК улучшает желудочную абсорбцию АСК. Сравнительная оценка растворимости АСК в воде и в растворе глицина с помощью техники с математическими расчетами переднего профиля хроматограмм показала, что АСК более лучше и быстрее растворяется в растворе глицина, чем в воде. При этом глицин адсорбирует значительное количество кристаллов АСК и окружает их тонкой пленкой, что, в конечном счете, способствует более легкому продвижению таблетки, препятствуя прилипанию АСК к мембранам клеток слизистой оболочки. Это, в свою очередь, повышает растворимость и ускоряет всасывание АСК (что уменьшает время контакта препарата со стенкой желудка), а также проявляет эффекты рН-буфера, что в комплексе способствует защите слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе при его длительном применении. При этом глицин не влияет на фармакокинетику АСК и его основного метаболита – салициловой кислоты и не снижает способность препарата блокировать агрегацию тромбоцитов. В результате получается таблетка с улучшенными органолептическими свойствами (с более приятным запахом и вкусом), которую можно принимать как традиционным способом (глота и запивая водой), так и рассасывая в полости рта или разжевывая без воды [42, 43].

Лучшая переносимость комбинации глицин+АСК по сравнению с приемом стандартной таблетки АСК была продемонстрирована в нескольких сравнительных исследованиях, включавших как здоровых волонтеров, так и пациентов с различными ССЗ [42-45]. Имеются данные целенаправленного сравнительного эндоскопического рандомизированного двойного слепого исследования в Германии гастроуденальной переносимости суточной дозы 500 мг АСК в сочетании с 250 мг глицина (Godamed® в Казахстане зарегистрирован под названием Годасал®) с переносимостью такой же дозы АСК без добавления глицина у 20 добровольцев [46]. Участников рандомизировали на две группы, участники первой группы (n=10) принимали в день 500 мг АСК и 250 мг глицина (Godamed®, химическая фабрика д-ра Р. Пфлегера, Хайдельберг), а участники второй группы (n=10) принимали в день 1 таблетку 500 мг АСК без добавления глицина. Формат и состав обоих исследуемых препаратов был идентичен. Участники исследования должны были принимать по одной таблетке испытуемый препарат на протяжении 28 дней в 8 часов утра натощак, запивая 100 мл питьевой воды. Перед приемом препарата (день 0), через 7, 14 и 28 дней через 2 часа после приема исследуемого препарата проводилась эзофагогастроуденоскопия с помощью Olympus GIF P2. Воздействие на состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки оценивалось в баллах от нормального состояния слизистой оболочки, равного 0 баллам, до 10 баллов при наличии язвы.

Для определения индивидуального уровня негативного воздействия была получена сумма баллов, т.е. сумма соответствующих баллов по всем клиническим проявлениям. В обеих группах прием препаратов вызвал сравнимые негативные эффекты. Различия в изменении состояния слизистой оболочки у участников обеих групп на 7-й, 14-й, 28-й день приема препаратов были незначительны ( $p>0,05$ ). Но у пациентов, принимавших АСК с глицином, наблюдалась по субъективным оценкам значительно лучшая переносимость ( $p>0,05$ ). Ни у одного из участников группы, принимавших АСК с глицином, не наблюдалось наличие диспепсических проявлений, в то время как у 9 из 10 пациентов группы, принимавших АСК без глицина, отмечали такие симптомы, как эпигастральные боли, ощущение тяжести и изжога у [46].

Возможность улучшения долгосрочной переносимости АСК путем добавления глицина доказана в специальном исследовании, разработанном в соответствии с действующими нормативными требованиями и рекомендациями в Германии. Это было неинтервенционное исследование в условиях реальной клинической практики в амбулаторных условиях с участием 1135 больных (42% мужчин, 58% составили женщины). Средний возраст больных колебался от 12 до 97 лет, в среднем,  $65,8\pm 10,9$  года, масса тела колебалась от 45-134 кг, в среднем,  $76,8\pm 11,9$  кг при росте 147-198 см со средним показателем  $170,5\pm 8,3$  см. Показаниями к назначению АСК были наличие у больных нестабильной стенокардии (21,5%), хирургическое (интервенционное) вмешательство на сосудах (18,7%) и транзиторная ишемическая атака (20,7%). У 78,9% больных были выявлены факторы риска для развития событий за несколько месяцев или лет до начала данного исследования. Из общего количества

участвовавших в данном исследовании 742 (65,4%) больных принимали антитромбоцитарные препараты до включения в данное исследование. Из этого числа 82,8% больных принимали АСК, 10,1% принимали клопидогрел и 8,6% больных получали тиклопидин. В то же время 392 человека (34,5%) не получали никакого профилактического лечения с помощью антитромбоцитарных препаратов [47].

Среди пациентов, которые ранее получали лечение, примерно у 55-65% больных отмечались желудочно-кишечные симптомы, связанные с применением АСК. При этом у 5,4-8,5% больных указанные симптомы отмечались постоянно. Основной причиной перехода больных на новую форму АСК-Глицин были плохая переносимость принимаемого препарата (47,2%,  $n = 335$ ), развитие нежелательных побочных эффектов (18,5%,  $n = 131$ ), а также высокая стоимость принимаемого препарата (20,0%,  $n = 142$ ) [47].

До начала исследования проводился специальный опрос пациентов для оценки переносимости ранее принимавшихся антитромбоцитарных препаратов. Для этого были выделены следующие категории больных согласно наличию таких симптомов, как ощущение полного желудка, жжение в верхней части живота, изжога, отрыжка и боль в желудке: «постоянно», «иногда», «редко» и «никогда». Среди пациентов, принимавших препараты АСК до начала исследования, от 55 до 65% испытывали желудочно-кишечные проблемы на фоне лечения. При этом у 5,4-8,5% больных эти симптомы описывались как «постоянные». 87,5% пациентов получали АСК-Глицин в дозе 100 мг один раз в день, 5,7% получили 300 мг один раз в сутки. Остальным 6,8% пациентов были назначены другие режимы дозирования. 75,5% принимали АСК-Глицин внутрь традиционно с водой, 21,5% принимали с помощью жевания или сосания таблеток. Период лечения комбинации глицин+АСК колебался от 10 до 100 дней, в среднем,  $42,6\pm 17,8$  дня [47].

В процессе лечения целенаправленно изучались желудочно-кишечная переносимость лечения как с позиции врача, так и с позиции пациента на наличие и характер нежелательных явлений и, при необходимости, факт отмены препарата и ее причины. Сравнительная оценка гастро-интестинальных симптомов на исходном уровне и по окончании периода исследуемого лечения показала улучшение переносимости с 34,7 до 6,6% у пациентов, которые оценивали проблемы как «постоянные» или «иногда возникающие», и увеличение числа пациентов, у которых отсутствовали диспептические проявления, с 38,4 до 66,8%. Анализ, проведенный в подгруппе пациентов, принимавших до включения в исследование обычную форму АСК ( $n = 470$ ), показал, что гастро-интестинальные проблемы были прежде всего связаны с основным активным ингредиентом препарата – АСК по сравнению с другими компонентами для формирования таблетки. В этой подгруппе частота диспептических симптомов, которые расценивались как «постоянные» или «иногда возникающие», на исходном уровне была выше, чем в общей исследуемой популяции [47].

Сравнительная оценка желудочно-кишечной переносимости обычной формы АСК и лекарственной формы, состоящей из глицина и АСК, представлена на рисунках 4-6.

Как видно из рисунка 4, частота возникновения ощущения полного желудка заметно снизилась на фоне терапии

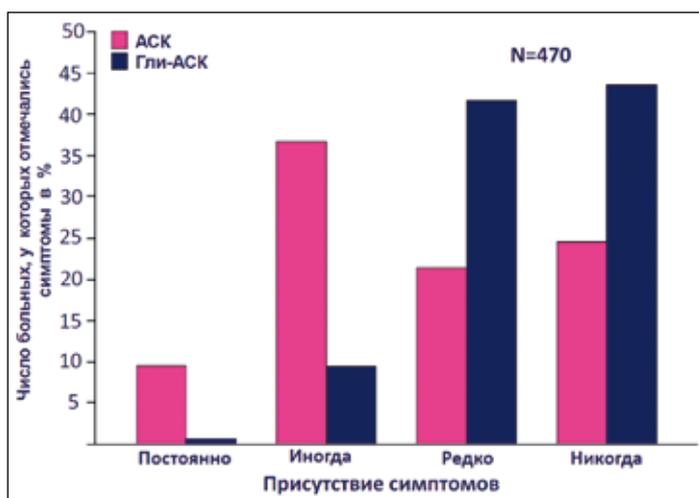


Рисунок 4 – Частота возникновения ощущения полного желудка на фоне терапии АСК по сравнению с терапией АСК+Глицин

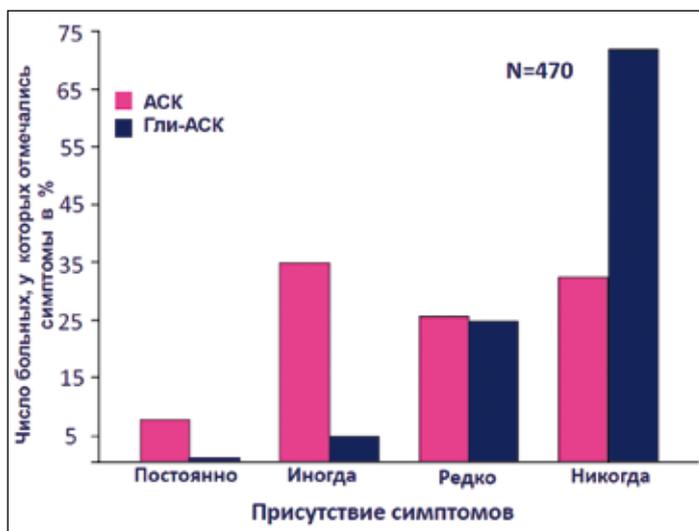


Рисунок 5 – Частота возникновения неприятного ощущения (жжения) в верхней части желудка на фоне терапии АСК по сравнению с терапией АСК+Глицин

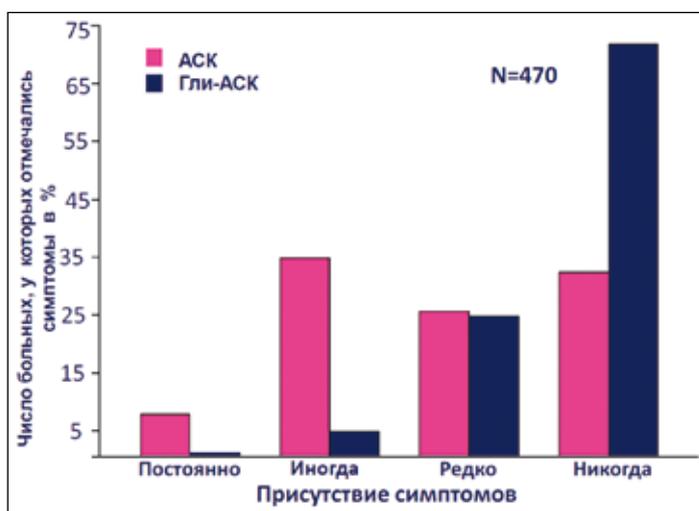


Рисунок 6 – Частота возникновения боли в желудке на фоне терапии АСК по сравнению с терапией АСК+Глицин

АСК+Глицин по сравнению с группой больных, которые находились на лечении традиционной формой АСК.

Как видно из рисунка 5, частота возникновения жжения в верхней части желудка заметно снизилась на фоне терапии АСК+Глицин по сравнению с группой больных, которые находились на лечении традиционной формой АСК.

Как видно из рисунка 6, частота возникновения болевого синдрома заметно снизилась на фоне терапии АСК+Глицин по сравнению с группой больных, которые находились на лечении традиционной формой АСК.

Как видно из рисунков 4-6, применение комбинированной формы Глицина и АСК сопровождается улучшением гастро-интестинальной переносимости по сравнению с обычной формой АСК, что выразилось увеличением до 2 раз числа пациентов без желудочно-кишечных жалоб с 28,2 до 60,6%. При этом средний процент пациентов, которые жаловались на любые желудочно-кишечные симптомы как «постоянные», снизился с 8,5 до 0,5%. Переносимость комбинации глицина и АСК оценивали как «хорошую» или «отличную» 98% пациентов и 98,6% врачей. Желудочно-кишечная непереносимость стала причиной преждевременной отмены препарата лишь у 4 больных [46].

Таким образом, терапия низкими дозами АСК  $\leq 100$  мг сохраняет позицию «золотого стандарта» в лечении и профилактике атеротромботических осложнений у больных с различными ССЗ. Одним из частых побочных эффектов на фоне применения АСК является развитие гастропатии, которая снижает приверженность к терапии, приводя к преждевременной отмене препарата. Результаты долгосрочного исследования переносимости, а также двойного слепого исследования с помощью фиброгастроскопии свидетельствуют о возможности улучшения ЖК переносимости АСК применением комбинации АСК и глицина по сравнению с обычной формой АСК. При этом добавление глицина к АСК уменьшило количество больных с ЖК дискомфортом и увеличило более чем в 2 раза количество больных без каких-либо ЖК жалоб – с 28,2 до 60,6%.

В настоящее время причины улучшения ЖК переносимости АСК-Глицина до конца не изучены, тем не менее предполагается, что эти изменения связаны со способностью глицина повышать растворимость и скорость всасывания АСК, уменьшая время контакта АСК со слизистой желудка, а также с рН-буферными свойствами глицина. Кроме того, комбинация Глицин+АСК имеет преимущество перед стандартными препаратами АСК, особенно у пациентов с неблагоприятным опытом применения антитромбоцитарных препаратов, поскольку хорошая переносимость является необходимым условием для долгосрочной приверженности пациента к терапии, что, в конечном счете, уменьшит количество нежелательных событий.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Автор не получал гонорар за статью.

Статья опубликована при поддержке ТОО "PRO.MED.CS".

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Schrör K. Aspirin Modes of Action and Clinical Benefits: What We Know Today. Medscape Education CMEReleased: 09/23/2015
- 2 Gaglia M.A., Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin // J Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2013. – Vol. 18. – P. 505-513
- 3 Schrör K. Pharmacology and cellular/molecular mechanisms of action of aspirin and non-aspirin NSAIDs in colorectal cancer // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2011. – Vol. 25. – P. 473-484
- 4 Morris T., Stables M., Hobbs A. et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans // J Immunol. – 2009. – Vol. 183. – P. 2089-2096
- 5 Claria J., Serhan C.N. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions // Proc Natl Acad Sci USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 9475-9479
- 6 Roth G.J., Majerus P.W. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein // J Clin Invest. – 1975. – Vol. 56. – P. 624-632
- 7 McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2 // Proc Natl Acad Sci USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 272-277
- 8 Schrör K. Acetylsalicylic Acid. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009
- 9 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Knowledge Summaries. Antiplatelet treatment, 2015. <http://cks.nice.org.uk/antiplatelet>
- 10 Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 2354-2394
- 11 Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2541-2619
- 12 Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-1860
- 13 Lanus A. Mechanisms in bleeding. International Aspirin Foundation 2015 Scientific Conference: Aspirin in the 21st century – common mechanisms of disease and their modulation by aspirin. – London, UK, 2015
- 14 Roffy M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // J Eur Heart. – 2015. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- 15 Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indications for early aspirine use in acute ischemic stroke : a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trail the international stroke trail. On behalf of the CAST and IST collaborative group // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1240-1249
- 16 Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M.C., Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1849-1860
- 17 A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 1329-1339
- 18 Diener H.C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al. Aspirin and clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MARCH): randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 331-334
- 19 De Schryver S.L., Algra A., van Gijn. Dipyridamol for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular diseases // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – No. 3:CD 001820
- 20 Mohr J.P., Thompson J.L., Lazar R.M. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1444-1451
- 21 Lui M., Counsell C., Sandercock P. Anticoagulation for preventing recurrence following ischemic stroke or transient ischemic attack // Cochrane Database Syst Rev. – 2000. – No. 2:CD 000248
- 22 Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for prevention of atherothrombotic events // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1706-1717
- 23 Halvorsen S., Andreotti F., ten Berg J.M. et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64. – P. 319-327
- 24 Perk J., Backer G.D., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635-1701
- 25 Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1837-1847
- 26 Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R., Eckel R.H., Fair

J.M., Fortmann S.P. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106(3). – P. 388-391

27 Angiolillo D.J. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 531-540

28 Ferreiro J.L., Angiolillo D.J. Diabetes and anti-platelet therapy in acute coronary syndrome // *Circulation*. – 2011 (in press)

29 Winocour P.D. Platelet turnover in advanced diabetes // *Eur J Clin Invest*. – 1994. – Vol. 24(suppl 1). – P. 34-37

30 Di Minno G., Silver M.J., Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin // *Blood*. – 1983. – Vol. 61. – P. 1081-1085

31 Watala C., Boncler M., Pietrucha T., Trojanowski Z. Possible mechanisms of the altered platelet volume distribution in type 2 diabetes: does increased platelet activation contribute to platelet size heterogeneity? // *Platelets*. – 1999. – Vol. 10. – P. 52-60

32 Sharpe P.C., Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus // *Q J Med*. – 1993. – Vol. 86. – P. 739-742

33 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug // *N Engl J Med*. – 1994. – Vol. 330. – P. 1287-1294

34 Perneby C., Walle'n N.H., Rooney C., Fitzgerald D., Hjemdahl P. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin // *Thromb Haemost*. – 2006. – Vol. 95. – P. 652-658

35 Patrono C., Rocca B. Drug insight: aspirin resistance: fact or fashion? // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. – 2007. – Vol. 4. – P. 42-50

36 Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., Ramirez C., Sabate' M., Jimenez-Quevedo P., Hernandez R., Moreno R., Escaned J., Alfonso F., Banuelos C., Costa M.A., Bass T.A., Macaya C. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 97. – P. 38-43

37 Rothwell P.M., Price J.F., Fowkes F.G. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1602-1612

38 United States Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement. Aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer, 2015. [www.uspreventiveservicestaskforce.org](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org)

39 Becker J., Domschke W., Pohle T. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy-COX selectivity and beyond // *Br J Clin Pharmacol*. – 2004. – Vol. 58(6). – P. 587-600

40 Brooks J., Warburton R., Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther Adv Chronic Dis*. – 2013. – Vol. 4(5). – P. 206-222

41 Mancía G., Volpe R., Boros S., Ilardi M., Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian

hypertensive patients under specialist care // *J Hypertens*. – 2004. – Vol. 22(1). – P. 51-57

42 Rapson H., Singleton D., Stuart A., Taylor M. Physicochemical studies of aspirin with glycine // *J Pharmacy Pharmacol*. – 1959. – Suppl. 11. – P. 210-217

43 Schurer M., Bias-Imhoff U., Schulz H. et al. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man // *Int J Clin Pharmacol Ther*. – 1996. – Vol. 34. – P. 282-287

44 Baumann J., Kopp H. Zur frage des iatrogenen ulcus ventriculi et duodeni // *Zeitschr Allgemeinmed*. – 1977. – Vol. 28. – P. 1723-1729

45 Knotte G., Vielsacker H., Mappes G. Vertraglichkeit Verschiedener Acetylsali-cylsaurepreparate in der Thromboseprophylaxe // *Med Klin*. – 1976. – Vol. 71. – P. 1235-1238

46 Müller P., Dammann H.G., Bergholt H., Simon B. Influence of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid: an endoscopically controlled double-blind study in healthy volunteers // *Drug Res*. – 1991. – Vol. 41. – P. 812-814

47 Kusche W., Paxinos R., Haselmann J. et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial // *Adv Ther*. – 2003. – Vol. 20(5). – P. 237-245

## REFERENCES

1 Schrör K. Aspirin Modes of Action and Clinical Benefits: What We Know Today. Medscape Education CMEReleased: 09/23/2015

2 Gaglia MA, Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18:505-13

3 Schrör K. Pharmacology and cellular/molecular mechanisms of action of aspirin and non-aspirin NSAIDs in colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:473-84

4 Morris T, Stables M, Hobbs A. et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans. *J Immunol*. 2009;183:2089-96

5 Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:9475-9

6 Roth GJ, Majerus PW. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets. I. Acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest*. 1975;56:624-32

7 McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:272-7

8 Schrör K. Acetylsalicylic Acid. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2009

9 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Knowledge Summaries. Antiplatelet treatment, 2015. Available from: <http://cks.nice.org.uk/antiplatelet>

10 Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG. et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130:2354-94

- 11 Windecker S, Kolh P, Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619
- 12 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60
- 13 Lanas A. Mechanisms in bleeding. International Aspirin Foundation 2015 Scientific Conference: Aspirin in the 21st century – common mechanisms of disease and their modulation by aspirin. London, UK; 2015
- 14 Roffey M, Patrono C, Collet JP. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST- segment elevation. *J Eur Heart*. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
- 15 Chen ZM, Sandercock P, Pan HC. et al. Indications for early aspirine use in acute ischemic stroke : a combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trail the international stroke trail. On behalf of the CAST and IST collaborative group. *Stroke*. 2000;31:1240-9
- 16 Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60
- 17 A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39
- 18 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM. et al. Aspirine and clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk patients (MARCH): randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-4
- 19 De Schryver SL, Algra A, van Gijn. Dipyridamol for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD 001820
- 20 Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM. et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51
- 21 Lui M, Counsell C, Sandercock P. Anticoagulation for preventing recurrence following ischemic stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD 000248
- 22 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17
- 23 Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM. et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:319-27
- 24 Perk J, Backer GD, Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33:1635-701
- 25 Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47
- 26 Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106(3):388-91
- 27 Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. *Diabetes Care*. 2009;32:531-40
- 28 Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and anti-platelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011 (in press)
- 29 Winocour PD. Platelet turnover in advanced diabetes. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(1):34-7
- 30 Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after ingestion of aspirin. *Blood*. 1983;61:1081-5
- 31 Watala C, Boncler M, Pietrucha T, Trojanowski Z. Possible mechanisms of the altered platelet volume distribution in type 2 diabetes: does increased platelet activation contribute to platelet size heterogeneity? *Platelets*. 1999;10:52-60
- 32 Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med*. 1993;86:739-42
- 33 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. 1994;330:1287-94
- 34 Perneby C, Wallen NH, Rooney C, Fitzgerald D, Hjemsdahl P. Dose- and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. *Thromb Haemost*. 2006;95:652-8
- 35 Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance: fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:42-50
- 36 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaya C. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:38-43
- 37 Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG. et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379:1602-12
- 38 United States Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement. Aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer; 2015. Available from: [www.uspreventiveservicestaskforce.org](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org)
- 39 Becker J, Domschke W, Pohle T. Current approaches to prevent NSAID- induced gastropathy-COX selectivity and beyond. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(6):587-600
- 40 Brooks J, Warburton R, Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(5):206-22
- 41 Mancia G, Volpe R, Boros S, Iardi M, Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Ital-

ian hypertensive patients under specialist care. *J Hypertens.* 2004;22(1):51-7

42 Rapson H, Singleton D, Stuart A, Taylor M. Physicochemical studies of aspirin with glycine. *J Pharmacy Pharmacol.* 1959;11:210-7

43 Schurer M, Bias-Imhoff U, Schulz H. et al. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34:282-7

44 Baumann J, Kopp H. Zur frage des iatrogenen ulcus ventriculi et duodeni. *Zeitschr Allgemeinmed.* 1977;28:1723-9

45 Knotte G, Vielsacker H, Mappes G. Vertraglichkeit Verschiedener Acetylsali- cyslaureparparate in der Thromboseprophylaxe. *Med Klin.* 1976;71:1235-8

46 Müller P, Dammann HG, Bergholt H, Simon B. Influence of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid: an endoscopically controlled double-blind study in healthy volunteers. *Drug Res.* 1991;41:812-4

47 Kusche W, Paxinos R, Haselmann J. et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial. *Adv Ther.* 2003;20(5):237-45

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

##### А.Б. СУГІРӘЛИЕВ

Қазақстан Республикасы Президенті

Іс басқармасы медициналық орталығының

Орталық клиникалық ауруханасы, Алматы қ.

#### БҮГІНДЕ БІЗ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРІБЕДЕГІ ПАЙДАСЫ МЕН ӘСЕР ЕТУ МЕХАНИЗМІ ТУРАЛЫ НЕ БІЛЕМІЗ?

Ацетилсалицил қышқылы (АСҚ) қабынуға қарсы кеңінен қолданылатын препараттардың бірі болып табылады және оны  $\geq 300$  мг мөлшерде тәуліктік қолданудың пайдасы жақсы белгілі. Бұдан басқа АСҚ тәулігіне  $\leq 100$  төмен мөлшерде жүрек-қан тамыры ауруларының екінші рет алдын алу үшін де ойдағыдай қолданылады және жүрек-қан тамыры ауруларын (ЖҚА) емдеу және алдын алудың халықаралық ұсынымдарымен кең қолдау тауып отыр.

Алғашқы профилактика үшін аспиринді қолдануға қатысты АСҚ қолданудан пайда болған қан тамыры жағдайларының дамуы мен көп қан кетудің даму мүмкіндігі арасындағы теңгерім анық болмай отыр. Бұл ретте алғаш рет алдын алуға арналған антиромбоцитарлық терапияны қолдануға байланысты екінші рет профилактикамен салыстырғанда реті бойынша төмен.

АСҚ қолдану аясындағы гастроинтестиналды жағымсыз кері әсерлері кеңінен белгілі және бәрінен бұрын АСҚ циклооксигеназ-1 метаболизмі әсеріне байланысты. Сонымен қатар қосымша зақымдаушы әсері АСҚ-ның асқазан мен ішектің сілемейлі қабығына жергілікті әсер етуімен байланысты. АСҚ-индуцирлі гастропатиясының аса қауіпті байқалуы гастроинтестиналды қан кету болып табылады, бұл жылына 0,6-1% жиілікпен дамиды және екінші немесе үшінші антиромболиялық терапия аясында ұлғаяды. АСҚ –индуцирлі гастропатия жиілігінің азаюы АСҚ-ны тәулігіне 100 мг дейінгі төменгі мөлшерде пайдалану кезінде мүмкін болады. Алайда АСҚ

мөлшерінің төмендеуіне қарамастан кейбір емделушілерде АСҚ қабылдау кезінде диспепсия байқалады, бұл емделушінің өмір сүру сапасы мен емделушінің емдеуге бейімділігінен көрінеді. АСҚ-ны көтере алушылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижесі, сондай-ақ фиброгастроскопия көмегімен қосарлы анық емес зерттеу АСҚ-ның әдеттегі түрімен салыстырғанда АСҚ мен глицин комбинациясы аясында АСҚ АІ көтере алушылығын жақсарту мүмкіндігін көрсетеді.

Бұл мақаланың мақсаты екінші және алғашқы профилактика үшін АСҚ төменгі мөлшерінің тиімділігі мен қауіпсіздігіне жаңартылған дәлелдерге шолу, сондай-ақ дені сау адамдардың жүрек-қан тамыры жағдайларының төменгі орташа қаупі кезінде ұзақ антиромбоцитарлық терапияны шартты қолдану денсаулық үшін АСҚ-ны қолданудың қосымша басымдығын талқылау болып табылады.

**Негізгі сөздер:** жүрек-қан тамыры ауруларының алдын алу, Ацетилсалицил қышқылы (АСҚ), АСҚ асқазан-ішек көтере алушылығын жақсарту, АСҚ комбинациясы + Глицин.

#### SUMMARY

##### A.B. SUGRALIYEV

Central clinical hospital of the medical center of the President's Administration of the Republic of Kazakhstan, Almaty c.

#### WHAT DO WE KNOW TODAY REGARDING BENEFITS AND THE MODE OF ACTION OF ACETYLSALICYLIC ACID IN CLINICAL PRACTICE?

Acetylsalicylic acid (ASA) is among the most widely used anti-inflammatory analgesics and its benefits at doses of  $\geq 300$  mg are well established. It is also effective at lower doses ( $\leq 100$  mg/day) in the secondary prevention of cardiovascular disease (CVD).[1-12] Its use is widely recommended in treatment guidelines.

Role of low-dose ASA for primary prevention of CVD. For primary prevention, the balance between vascular events avoided and major bleeds caused by ASA is substantially uncertain because the risks without ASA, and hence the absolute benefits of antiplatelet prophylaxis, are at least an order of magnitude lower than in secondary prevention.

Gastrointestinal (GI) adverse side effects during treatment with ASA is well known and due to the influence of ASA on COX-1 metabolism. Additional adverse effect is due to direct effect of ASA on the GI mucosa. Frequency GI of bleeding due to ASA- usage is 0.6-1% per year increasing during double or triple antithrombotic therapy. Low dose of ASA  $\leq 100$  mg per day can decrease rate of ASA-induced GI symptoms. In spite of reduction dosage of ASA some patients have dyspepsia which impact on quality of life and limited patient compliance. ASA tablet was developed with the amino acid glycine (Gly) added to enhance ASA solubility. Results of several comparative clinical trials demonstrated that GI tolerability was better with Gly-ASA compared with ASA tablets, probably due to the improved solubility of Gly-ASA and the pH-buffering capacity of Gly.

The aim of this article is to review the updated evidence for the efficacy and safety of low-dose ASA in primary prevention and to discuss additional health benefits resulting from prolonged antiplatelet therapy in apparently healthy people at low average risk of vascular events.

**Key words:** prevention of cardiovascular diseases, Acetylsalicylic acid (ASA), how to improve gastrointestinal tolerability of ASA, Combination of ASA + Glycine.

Для ссылки: Суғралиев А.Б. Что мы знаем о пользе и механизме действия ацетилсалициловой кислоты в кинической практике? // *Medicine (Almaty).* – 2016. – No 12 (174). – P. 2-13

Статья поступила в редакцию 21.10.2016 г.

Статья принята в печать 12.12.2016 г.