



АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Многоликая ацетилсалициловая кислота (к 120-летию создания антиагреганта)

А.И. Данилов¹, А.В. Литвинов¹, С.Н. Козлов¹, А.С. Скотников^{2,3}, О.Г. Рожнова³

¹ ФГБОУ ВО “Смоленский государственный медицинский университет” Минздрава РФ,

² ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова” Минздрава РФ

(Сеченовский университет), ³ АНО “Научно-исследовательский центр коморбидной патологии “Рациональная медицина”

Ацетилсалициловая кислота открывает эру химиотерапевтических препаратов в качестве первого средства, изготовленного в лабораторных, а затем в заводских условиях. Впервые она была получена из двух растений — белой ивы и таволги. Ее химическая формула почти полностью совпадает с исходным природным соединением — салицилом и лишь немного нуждалась в доработке. Продажи ацетилсалициловой кислоты в мире значительно возросли в последние десятилетия XX века и удерживают на сегодняшний день устойчивую позицию в связи с ее широким применением для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в качестве “золотого стандарта” антитромботической терапии. Эффективность и безопасность ацетилсалициловой кислоты подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями.

Ключевые слова. Ацетилсалициловая кислота, антитромботическая терапия, клинические исследования.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 79-82.

В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) широко используется в качестве лекарственного средства с выраженными противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим эффектами, а также антиагрегантного препарата в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Впервые АСК была выделена из двух растений — белой ивы и таволги, а ее химическая формула почти полностью совпадает с исходным природным соединением — салицилом и лишь немного нуждалась в доработке. АСК стала первым лекарственным препаратом, изготовленным в лабораторных, а затем в заводских усло-

виях, а история ее открытия является ярким примером того, как лекарственное соединение было найдено человеком в результате пристальных наблюдений за явлениями природы.

История применения салицилатов насчитывает многие сотни и даже тысячи лет и тесно связана с культурой человеческой цивилизации. В древнеегипетских папирусах Эберса, датируемых 1534 г. до н.э., среди описания 877 лекарственных и растительных препаратов как важнейшее упоминается растение *tjeret*, или *salix*, известное сегодня как ива, которое широко использовалось в качестве общетонизирующего средства. Гиппократ (460-377 г. до н.э.) рекомендовал для лечения боли и жара сок, приготовленный из коры ивы. Действующим веществом этого сока, который действительно уменьшает боль, как сегодня известно, является салициловая кислота [1].

В 1757 г. английский священник Э. Стоун, заинтересовавшись необычайной горечью коры ивы, сходной по вкусу с изготавливаемой из коры хинного дерева хиной — редким и дорогим средством для лечения малярийной лихорадки, начал клинические наблюдения за ее применением. В последующем эти наблюдения были обобщены в его письме от 25 апреля 1763 г. президенту Лондонского королевского общества, в котором, в частности, сообщалось: “В Англии произрастает дерево, кора которого, как я убедился на опыте, является сильно вяжущим средством и очень эффективна для лечения лихорадки и других заболеваний, протекающих с периодическими приступами жара”. Э. Стоун доложил результаты своих исследований 2 июня того же года на заседании Королевского научного общества и обосновал использование настоя из ивовой коры при

Адрес: 214019, Смоленск, улица Крупской, д. 28

заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой.

Спустя более чем полвека начались интенсивные исследования действующего начала ивовой коры. В 1829 г. французский фармацевт Пьер-Жозеф Леру получил из коры ивы кристаллическое вещество, которое он назвал салицилом (от лат. *salix*). В 1838-1839 гг. итальянский ученый Р. Пириа детально изучил салицил и установил, что это соединение является гликозидом. Окислив его ароматический фрагмент, он получил вещество, названное салициловой кислотой [2].

Сначала салицил получали промышленным путем из очищенной ивовой коры, являвшейся отходом на корзиночных производствах в Бельгии. Однако уже в 1874 г. в Дрездене была основана первая большая фабрика по производству синтетических салицилатов. Необходимо отметить, что во второй половине XIX столетия Германия первенствовала в технологии синтеза органических соединений. Именно в это время в Вуппертале была создана фабрика Фридриха Байера. Основатель этой компании умер 6 мая 1880 г., не осознав, что его детищу суждено в будущем стать фармацевтическим гигантом [3].

В 1888 г. компания Байер, занимавшаяся ранее производством анилиновых красителей, одной из первых включилась в процесс производства лекарственных средств. К 1891 г. в компании ввели различную номенклатуру изделий. Для их создания был организован отдел фармацевтики, куда вошли четыре сотрудника, каждому из которых было суждено сыграть особую роль в истории разработки аспирина. Профессор Генрих Дрезер возглавил исследовательский департамент фирмы, а доктор Карл Дуйсберг с 1888 г. был его ассистентом. Молодые химики Феликс Хоффман и Артур Эйхенгрюн, принятые на работу с разницей в два года, работали под их началом.

Корпоративная легенда гласит о том, что отец Хоффмана страдал ревматизмом и одновременно имел проблемы с желудком, которые препятствовали приему салициловой кислоты. Именно он и стал для своего сына объектом эксперимента. Заботливый сын-химик нашел в литературе данные об АСК, которая была синтезирована Шарлем Герхардтом в 1853 г. и вызывала меньше осложнений. Однако процедура ее получения была сложной и трудоемкой, что заставило его отложить эксперименты. В какой-то мере эта история напоминает первые работы А. Флеминга по пенициллину, которые были им также заброшены [1].

Феликс Хоффман продолжал настойчиво искать средство для лечения ревматизма у своего отца. При этом его старшие коллеги в затею по синтезу АСК поначалу не верили и реальной пользы от работы не видели. В результате экспериментов с побочным продуктом одного из компонентов краски Хоффману удалось синтезировать устойчивую форму салицилового кислотного порошка. 10 августа 1897 г. он сообщил Дрезеру и Дуйсбергу о предварительных результатах получения им 100% химически чистой формы АСК из коры дерева ивы.

Название “Аспирин” произошло от комбинации “a” от слова ацетил и “*spir*” от названия растения “спирея” (известное как *Spiraea ulmaria*, или таволга), которое является источником салицила. Еще одной версией происхождения названия было имя заступника всех страдающих головной болью – Святого Аспиринуса. АСК имела приемлемые вкусовые качества и не оказывала раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. Дата 6 марта 1899 г. стала официальным днем рождения нового препарата на основе АСК, когда он был зарегистрирован в регистре торговых марок в Императорском патентном ведомстве в Берлине за номером 36433 [4]. В первые годы препарат продавался в виде порошка, а с 1904 г. и по сей день – в форме таблеток.

Влияние АСК на тромбоциты было впервые описано в 1954 г. Бонамексом. В 1967 г. Квик обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения. В 1971 г. английский фармаколог Джон Вейн показал, что АСК подавляет синтез простагландинов (ПГ) и тромбоксанов, а в 1976 г. им была идентифицирована и выделена фармакологическая мишень действия АСК – фермент циклооксигеназа (ЦОГ). В 1982 г. Вейн разделил с Бергстремом и Самуэльсоном Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие ПГ и сходных биологически активных веществ [5].

В последнее время было показано, что АСК обладает рядом эффектов, не связанных с синтезом ПГ. По-видимому, она вмешивается в разные звенья патологической цепи воспаления. В действительности оказалось, что механизм действия АСК сложен и до конца не ясен. Свидетельством тому являются работы, авторы которых в разные годы получили первую премию за исследования АСК, учрежденную в 1995 г. фирмой-разработчиком препарата. Первая премия была присуждена П. Бозза, которая доказала, что АСК оказывает ингибирующее действие на процесс образования липидов в лейкоцитах человека. В 1996 г. премию получил Х. Энрике, показавший, что АСК приводит к выработке человеческого организмом неизвестных химических соединений, одно из которых подавляет рост некоторых опухолевых клеток [1].

В настоящее время АСК продолжает входить в число первых 20 лекарственных препаратов, наиболее часто прописываемых врачами во всем мире. Продажи АСК значительно возросли в последние десятилетия XX века и удерживают на сегодняшний день устойчивую позицию в связи с ее широким применением для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в качестве “золотого стандарта” антитромботической терапии. Только в США с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний более 50 млн человек принимают свыше 10 млрд таблеток АСК в год [2]. В России зарегистрировано более 100 различных препаратов, в состав которых входит АСК (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, Тромбо-Асс и т.д.).

Эффективность и безопасность АСК подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями.

Первое контролируемое клиническое исследование, в котором изучалась эффективность АСК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, было проведено в 1974 г. [6].

По данным популяционных исследований, около 50% больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в момент установления диагноза помимо гипергликемии и инсулинорезистентности имеют дополнительные клинически значимые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальную гипертензию, гиперлипидемию, избыточную массу тела и т.д.), которые делают СД гипертромбогенным состоянием. Атеротромботические осложнения – одна из главных причин смерти пациентов с СД, а усиление агрегационной активности тромбоцитов при СД – важный фактор риска их развития. Так, известно, что риск смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД в 2-4 раза выше, чем в общей популяции [7].

Крупные контролируемые исследования и мета-анализы подтверждают эффективность низких доз АСК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и целесообразность применения препарата у мужчин и женщин с СД при отсутствии противопоказаний. В нескольких исследованиях *in vitro* была продемонстрирована повышенная чувствительность тромбоцитов больных СД к проагрегантам. Главным механизмом такой гиперчувствительности считают усиленную продукцию тромбоксана (TxA_2) [8].

Наиболее крупным проектом по изучению профилактического назначения АСК при СД остается исследование ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), в которое включали пациентов с СД 1 или 2 типа, 48% из которых имели сердечно-сосудистую патологию. Использование АСК привело к значимому снижению относительного риска инфаркта миокарда в первые 5 лет наблюдения без увеличения риска кровоизлияний в сетчатку или стекловидное тело даже при использовании больших доз (650 мг/сут) у пациентов с диабетической ретинопатией [9].

Таким образом, клинико-фармакологическая ниша АСК очень широка и включает в себя вторичную профилактику большинства сердечно-сосудистых заболеваний и их тромботических осложнений, а также первичную профилактику кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий у пациентов, имеющих такие факторы риска, как курение, ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и СД.

Что касается безопасности АСК, то существует ряд ограничений к ее назначению. В первую очередь это касается развития эрозивно-язвенного поражения желудка. В его основе лежит снижение образования ПГ в слизистой оболочке желудка вследствие ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК. ПГ обеспечивают резистентность слизистой оболочки к различным повреждающим агентам, таким как соляная кислота, пепсин и желчные кислоты. Они стимулируют секрецию бикарбонатов и слизи, активируют пролиферацию клеток, регулируют местный кровоток. Этот нежела-

тельный побочный эффект АСК связан с ее механизмом действия и свойственен всем, без исключения, формам препарата, в том числе парентеральным, ректальным, быстрорастворимым, кишечнорастворимым и буферным. Исходя из патогенеза эрозивно-язвенных дефектов, ассоциированных с приемом АСК, данное лекарственное средство способно приводить к их образованию даже в дозах ниже 75 мг/сут.

Дополнительными повреждающими факторами являются повышение проницаемости слизистой желудка для ионов водорода и натрия на фоне приема АСК, способность последней стимулировать апоптоз клеток эпителия, а также местное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме препарата. Кроме того, на фоне подавления синтеза ПГ наблюдается снижение регенеративной способности слизистой оболочки желудка и замедление эпителизации и рубцевания уже имеющихся язвенных дефектов.

АСК чаще всего назначают пожилым людям, как правило, перенесшим сосудистую катастрофу или находящимся под непосредственной угрозой ее развития. У таких пациентов обычно имеются артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения метаболизма углеводов, а также распространенный атеросклероз. Хроническая ишемия гастродуоденальной области, связанная с атеросклерозом, может способствовать развитию эрозий и язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Для уменьшения местного действия АСК на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта используют кишечнорастворимые и ошелачивающие буферные (забуференные) формы препарата. Механизмы их защитного действия предельно просты. Так, многослойная лаковая или пленочная кишечнорастворимая оболочка первой формы обеспечивает высвобождение АСК не в желудке, а в щелочной среде кишечника, а гидроксид магния, входящий в состав буферных форм и не всасывающийся в желудочно-кишечном тракте, нейтрализует раздражающее действие АСК. Степень защитного эффекта двух форм практически эквивалентна, а их прием позволяет несколько снизить частоту жалоб на изжогу, боль в области желудка и чувство его переполнения. Однако по данным ряда клинических исследований, применение кишечнорастворимых или буферных форм АСК не уменьшает риск развития желудочно-кишечных кровотечений [10-12]. Кроме того, не следует забывать о возможности повреждений тонкого и толстого кишечника под действием АСК, которые также могут осложняться перфорациями, кровотечениями и стриктурами [13,14]. В связи с этим пациентам из группы высокого риска возникновения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (а таких большинство), несмотря на улучшенный профиль безопасности отдельных антиагрегантов (клопидогрел) и защищенность конкретных форм АСК в частности, с профилактической целью следует назначать гастропротекторные препараты.

Испытанным способом заживления эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта после бесконтрольного приема антитромбоцитарных лекарственных средств, а также действенным методом профилактики желудочно-кишечных кровотечений на фоне антиагрегантной терапии является применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) [15]. Посредством угнетения активности протонного насоса в стимулированных париетальных клетках желудка ИПП уменьшают выделение соляной кислоты, предупреждая формирование эрозий и язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и их рецидивы у больных, продолжающих принимать антиагреганты. Следует принимать во внимание, что ИПП последних поколений не вступают в межлекарственные взаимодействия (в том числе с антиагрегантами) на уровне биотрансформации системой цитохрома P450. Ввиду пожизненного приема антиагрегантов большинство больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями нуждаются в лечении ИПП.

На сегодняшний день АСК входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. Ежегодно в мире употребляется около 11600 тонн данного препарата. Если выложить таблетки в линию, то их хватило бы на путь до Луны и обратно, который проделали в 1969 г. американские астронавты с этим чудесным препаратом на борту космического корабля. В 1986 г. королева Елизавета II, оценивая вклад Германии в развитие человечества, поставила открытие АСК в один ряд с достижениями в литературе, философии и музыке [1].

Памятуя слова учителей, в юбилейный год для АСК мы вспоминаем постулаты В.Х. Василенко: "... для уменьшения ulcerогенного действия и желудочных кровотечений следует принимать ацетилсалициловую кислоту только после еды, таблетки рекомендуется тщательно измельчать и запивать большим количеством жидкости (лучше молоком или минеральными щелочными водами)..." и М.Д. Машковского: "... за рубежом таблетки ацетилсалициловой кислоты выпускаются часто из мелкокристаллического порошка с ощелачивающими (буферными) добавками...". Триумфальное шествие АСК продолжается по странам и континентам.

1. Литвинов А., Литвинова И. Лечебные практики, изменившие мир (золотой фонд мировой фармакологии). Смоленская городская типография, 2017. 312 с.

- Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность. РМЖ 2012;20(25):1256-63.
- Олимах И.В. Правда и миф об аспирине. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2015;1(19):60-4.
- Hayden J. Aspirin – a short review of its history, effects and uses. Nurs J 1975;18(6):172-178.
- Vogel B, Baber U. Antiplatelet treatments: recent evidence from randomized controlled trials. Curr Opin Cardiol 2017;32(4):356-62.
- Ma J, Cai Z, Wei H, et al. The anti-tumor effect of aspirin: What we know and what we expect? Biomed Pharmacother 2017; 95:656-61.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? JAMA 1990;263:2893-8.
- Steering Committee of the Physician's Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129-35.
- ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. JAMA 1992;268:1292-300.
- De Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clin Pharmacol 2001;1:1.
- Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. Lancet 1996;348:1413-6.
- Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001;52:563-71.
- Smale S, Tibble J, Sigthorsson G, Bjarnason I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001;15:723-38.
- Schneider AR, Benz C, Riemann JF. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large bowel. Endoscopy 1999;31:761-7.
- Muller P, Simon B. The action of the proton pump inhibitor pantoprazol against acetylsalicylic acid-induced gastroduodenopathy in comparison to ranitidine. An endoscopic controlled double blind comparison. Arzneimittelforschung 1998;48: 482-5.

Many faces of acetylsalicylic acid (on the 120th anniversary of the discovery of the antiplatelet)

A.I. Danilov, A.V. Litvinov, S.N. Kozlov,
A.S. Skotnikov, O.G. Rozhnova

Acetylsalicylic acid opens the era of chemotherapy drugs as the first product manufactured at the beginning in the laboratory and in the factory. It was derived from two plants: white willow and meadow sweet. Its chemical formula is almost identical to the original compound - salicylal and only a little needed work. Sales of acetylsalicylic acid in the world has increased significantly in the last decade of the twentieth century and retain a strong position with regard to its wide use for prevention and treatment of cardiovascular diseases as the gold standard of the antithrombotic therapy. Its efficacy and safety have been confirmed by numerous controlled studies.

Key words. *Acetylsalicylic acid, antiplatelet, clinical trials.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (1), 79-82.