

# Фармакокинетика ацетилсалициловой кислоты: мысли и факты

**Н. В. Бездетко**, д. мед. н., профессор кафедры фармакоэкономики  
Национального фармацевтического университета, г. Харьков

*Дело не в дорогах, что мы выбираем,  
а в том, что внутри нас заставляет  
выбирать эти дороги.*

О. Генри

Задача врача при проведении фармакотерапии — добиться желаемого эффекта и при этом обеспечить условия для минимального проявления побочных реакций на лекарственные препараты. Чтобы терапия была рациональной — максимально эффективной и максимально безопасной — врач должен четко понимать особенности механизма действия, фармакодинамики и фармакокинетики лекарств, которые он назначает. Это положение относится ко всем без исключения лекарствам, в том числе к такому хорошо знакомому каждому препарату, как ацетилсалициловая кислота (АСК).

Механизм антиагрегантного действия АСК сегодня хорошо известен. В основе процессов тромбообразования лежит нарушение физиологического баланса между тромбоцитарным тромбоксаном-А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>), который является индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстриктором, и эндотелиальным простаглицлином (PGI<sub>2</sub>), обладающим вазодилатирующими и антитромботическими свойствами [11]. Как ТхА<sub>2</sub>, так и PGI<sub>2</sub> являются продуктами каскада превращений арахидоновой кислоты, инициируемого ферментом циклооксигеназой (ЦОГ). Существуют две изоформы циклооксигеназы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, имеющие сходное строение. Превращение арахидоновой кислоты в ТхА<sub>2</sub> в тромбоцитах обеспечивает ЦОГ-1. За преобразование арахидоновой кислоты в PGI<sub>2</sub> в эндотелии сосудов ответственна ЦОГ-2. АСК обладает способностью необратимо блокировать обе изоформы ЦОГ, но в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах ее активность в 50–100 раз выше, чем степень влияния на ЦОГ-2. В низких дозах АСК блокирует только ЦОГ-1, с чем и связан ее антиагрегационный эффект [10]. Тромбоциты, не имеющие ядра, не в состоянии синтезировать белки, поэтому не происходит замены необратимо заблокированной ЦОГ-1 вновь синтезированной. Таким образом, кровяные пластинки не будут способны производить ТхА<sub>2</sub> до конца своей жизни — около 7–10 дней. Полноценно функционировать смогут только вновь образованные тромбоциты. Так как в кровь человека ежедневно поступает около 10% новых тромбоцитов, то для угнетения функции этих клеток крови необходим ежедневный прием АСК. Избирательность взаимодействия АСК с ЦОГ-1 относительна. Блокада ЦОГ-2 в эндотелии сосудов тормозит синтез PGI<sub>2</sub>, но эндотелиальные клетки имеют ядра и поэтому способны ресинтезировать ЦОГ [4, 28].

Действие АСК на различные изоформы ЦОГ зависит от дозы. АСК в дозе 75–100 мг/сут практически полностью подавляет тромбоксан-индуцированную агрегацию тромбоцитов, никак при этом не влияя на кардиопротективные эффекты ЦОГ-2. Именно ЦОГ-1-селективность АСК в низких дозах лежит в основе ее «кардиопротективного» действия. Доза 75–150 мг/сут в настоящее время считается общепринятой для применения АСК как антиагреганта. Ее эффективность доказана в многочисленных рандомизированных исследованиях, подтверждена результатами мета-анализов и систематических обзоров [6, 7, 18, 20].

На основании результатов метаанализа 287 рандомизированных клинических исследований с участием 135 000 пациентов доказано, что ежедневный прием АСК способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий:

- в дозе 75–150 мг — на 32%;
- в дозе 160–325 мг в день — на 26%;
- в дозе 500–1500 мг в день — на 19%;
- а в дозах <75 мг — только на 13%.

В этом же метаанализе указывается, что данные о профилактическом эффекте доз <75 мг недостаточно убедительны и требуют дальнейшего подтверждения [5].

Таким образом, на основании имеющейся доказательной базы, следуя действующим рекомендациям для эффективной и безопасной антитромбоцитарной терапии, пациент с факторами высокого кардиоваскулярного риска должен получать АСК в дозе 75–100 мг.

Именно такая доза назначается врачами. Но у одних пациентов она оказывает ожидаемый антитромбоцитарный эффект, а у других нет. Почему часть пациентов «аспиринорезистентны»? Однозначного ответа на этот вопрос на сегодняшний день нет. Существует несколько теорий о причинах аспиринорезистентности. Согласно одной из них, при определенных условиях стандартная (75–100 мг) доза АСК является недостаточной для подавления активности ТХА<sub>2</sub> [19, 29]. С позиции классической фармакологии это предположение вполне обосновано. Зависимость между эффектом и дозой — один из ключевых постулатов фармакологии, действующий практически для всех лекарственных веществ (ЛВ).

Процессы, происходящие с ЛВ в организме человека, изучает фармакокинетика. ЛВ поступают в наш организм не в чистом виде, а в определенной лекарственной форме.

Так, АСК с профилактической целью назначается пациентам высокого риска в форме таблеток — или обычных (растворяющихся в желудке), или кишечнорастворимых (покрытых специальной оболочкой, предотвращающих растворение таблетки в кислой среде желудка). Рекомендуемая доза АСК (75–150 мг) содержится в таблетке, а не в кровеносном русле, где должно проявиться ее антитромбоцитарное действие. Назначение лекарственной формы, в которой пациент принимает АСК, — создать оптимальные условия для поступления действующего вещества в организм пациента (обеспечить его максимальную биодоступность).

Вначале ЛВ должно высвободиться из лекарственной формы — таблетка должна раствориться. Чем быстрее идет процесс растворения таблетки (это определяет качество технологии производства конкретного препарата), тем лучше условия для всасывания ЛВ в системный кровоток. По сути, всасывание (абсорбция) — это прохождение ЛВ через биологические мембраны. Большинство ЛВ, в том числе АСК, всасываются путем пассивной диффузии. Диффузия через двойные липидные слои биомембран возможна только для «целых», неионизированных (незаряженных, электронейтральных) молекул. Слабые кислоты (а АСК — слабая кислота) в водной среде диссоциируют и образуют ионы, несущие электрический заряд. Такие заряженные ионы не могут диффундировать через липидные мембраны, следовательно, та часть лекарственного вещества, которая подверглась ионизации, не всасывается. Таким образом, степень проникновения АСК через биомембраны зависит от степени ее ионизации. В кислой среде желудка АСК почти не подвергается ионизации (всего 6–7%), поэтому практически полностью всасывается. В щелочной же среде кишечника ионизируется 93–94% АСК, что существенно замедляет и снижает степень ее всасывания. Данное положение экспериментально подтверждено в работе К. А. Sagar и M.R. Smyth [26], изучавших биодоступность различных лекарственных форм АСК. Было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема желудочнорастворимой, а не кишечнорастворимой формы. Кроме того, после приема желудочнорастворимой формы максимальная концентрация АСК в крови почти в 5 раз выше. В тот момент, когда концентрация АСК из обычной (желудочнорастворимой) формы достигает максимума (в первые 30 минут после приема препарата), АСК из кишечнорастворимой формы определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях (рисунок). Сходные результаты получены и другими авторами [14, 15, 30].

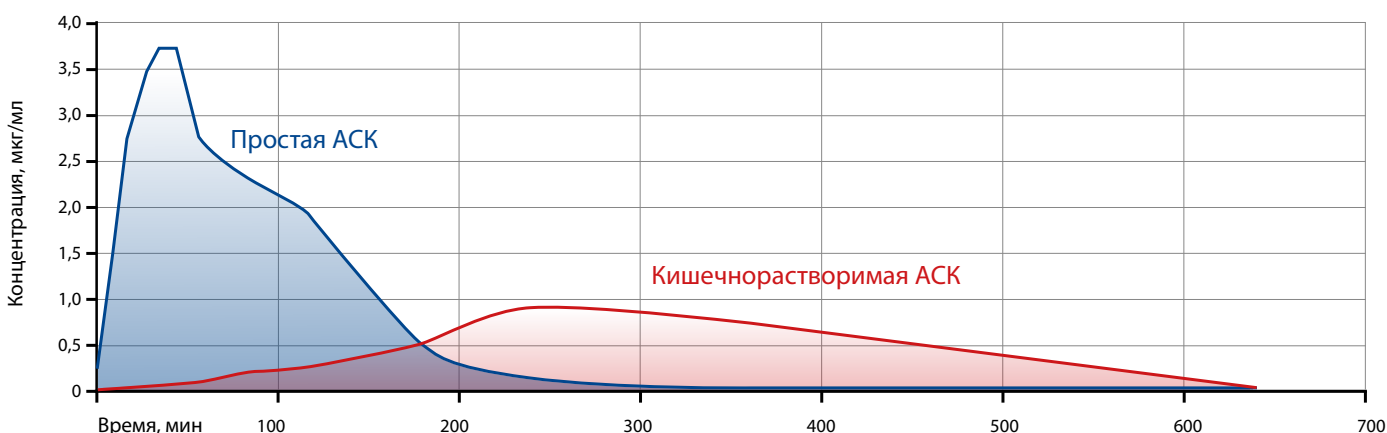
После всасывания следующим этапом фармакокинетики лекарств является метаболизм — превращение под влиянием печеночных ферментов в активные или неактивные вещества. В отличие от большинства ЛВ, метаболизм АСК начинается не в печени, а уже в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта в процессе всасывания. В зависимости от лекарственной формы перорально употребляемая АСК метаболизируется на 50–80% до и во время первого прохождения через печень. В результате метаболизма АСК превращается в салициловую кислоту, которая не обладает антиагрегантным действием. В то же время раздражающее действие на слизистую желудочно-кишечного тракта у салициловой кислоты значительно более выражено, чем у АСК [2, 8, 21].

Вследствие того, что таблетки кишечнорастворимых форм АСК покрыты кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается из них не в желудке (оболочка эффективно блокирует растворение препарата в желудке), а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. В щелочной среде кишечника, как уже было отмечено, АСК ионизируется более чем на 90%, что существенно замедляет и снижает ее всасывание [8, 26]. Поверхность слизистой кишечника существенно больше, чем поверхность желудка. С одной стороны, это создает предпосылки для более полного всасывания АСК, но с другой — значительно увеличивает возможность для ее пресистемного (до попадания в общий кровоток) метаболизма.

Таким образом, особенности фармакокинетики АСК при использовании кишечнорастворимых лекарственных форм создают предпосылки попадания в общий кровоток значительно меньшей части дозы, чем при использовании обычных (желудочнорастворимых) таблеток. Вследствие этого дозы АСК 100 мг в кишечнорастворимой форме таблетки может оказаться недостаточно, чтобы создать в кровотоке концентрацию АСК необходимую для ингибирования синтеза ТхА<sub>2</sub> и развития антитромбоцитарного эффекта [3, 26, 29].

Таким образом, особенности фармакокинетики АСК при использовании кишечнорастворимых лекарственных форм создают предпосылки попадания в общий кровоток значительно меньшей части дозы, чем при использовании обычных (желудочнорастворимых) таблеток. Вследствие этого дозы

Рисунок. Концентрация АСК в плазме крови после приема препарата в простой и кишечнорастворимой формах [26]



АСК 100 мг в кишечнорастворимой форме таблетки может оказаться недостаточно, чтобы создать в кровотоке концентрацию АСК необходимую для ингибирования синтеза ТхА<sub>2</sub> и развития антитромбоцитарного эффекта [3, 26, 29].

В настоящее время фармакокинетический механизм, связанный с замедленным или неполным всасыванием АСК из кишечнорастворимой формы, рассматривается многими исследователями как одна из ведущих причин аспиринорезистентности. Это предположение подтверждается рядом крупных исследований. В исследовании T. Grosser et al. [12] влияние различных форм АСК на агрегацию тромбоцитов было изучено при участии 400 здоровых добровольцев в возрасте 18–55 лет. Лабораторные тесты эффективности АСК включали измерение агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой; определение сывороточной концентрации ТхВ<sub>2</sub>, являющегося стабильным метаболитом ТхА<sub>2</sub>, и экскреции метаболитов Тх с мочой. Основным критерием эффективности АСК был тест агрегации тромбоцитов. Испытуемых, у которых прием АСК вызывал ингибирование агрегации тромбоцитов менее чем на 60%, определяли как «не ответивших» на действие препарата. Все лабораторные тесты были выполнены до и после приема АСК. Тестирование через 4 и 8 ч после приема препарата показало эффективность обычной АСК у всех испытуемых, а в случае назначения кишечнорастворимой АСК в 49 и 17% соответственно отмечалась аспиринорезистентность.

Еще в одной работе, выполненной также с участием здоровых добровольцев в дизайне перекрестного рандомизированного испытания, проведено сравнение биодоступности 5 различных препаратов АСК: 3 кишечнорастворимые формы разных производителей в дозировке 75 мг, простой АСК в дозе 75 мг и Асасантин (комбинация, содержащая 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола с модифицированным высвобождением). В качестве первичной конечной точки рассматривали процент ингибирования ТхВ<sub>2</sub> на 14-й день. Терапию считали неэффективной при уровне ингибирования ТхВ<sub>2</sub> <95%. на фоне приема простой формы АСК не зарегистрировали ни одного случая неэффективности лечения (<95% ингибирования ТхВ<sub>2</sub>). В то же время на фоне приема Асасантина терапия была неэффективна у 8% испытуемых, на фоне применения кишечнорастворимых форм АСК — в 13% случаев. Увеличение массы тела на 10 кг сопровождалось почти двукратным повышением риска неэффективности лечения. Эти данные полностью укладываются в фундаментальные положения фармакокинетики — большая масса тела приводит к снижению биодоступности ЛВ, поскольку у лиц с увеличенной массой тела больше объем распределения препарата. В работе было также показано, что в сравнении с простой АСК биодоступность кишечнорастворимых форм меньше — доза 75 мг эквивалентна дозе 50 мг простой АСК [13].

Эффективность различных форм АСК изучалась не только с привлечением здоровых добровольцев, но и у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 31]. В исследовании A. Pease et al. [31] принимали участие 244 пациента. Сравнили эффективность терапии АСК в простой и кишечнорастворимой формах в дозе 75 мг /сут по результатам измерения концентрации сывороточного ТхВ<sub>2</sub>. Терапию считали неэффективной при уровне ТхВ<sub>2</sub> >10 нг/мл. У 44 (19%) пациентов, которые в начале исследования оказались «не ответившими» на лечение, аспиринорезистентность удалось преодолеть при замене кишечнорастворимой формы АСК на обычную и увеличении дозы до 150 мг /сут. Было отмечено, что «не ответившие» имели более высокую массу тела, чем «ответившие» на терапию.

В другом исследовании [22], которое также было выполнено с участием больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (n = 131), принимавших кишечнорастворимую АСК в дозе 75 мг, эффективность терапии АСК оценивали по уровню сывороточного ТхВ<sub>2</sub>. Также измеряли степень агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой. Ее средние значения (>20%) расценивали как признак сохраняющейся активности тромбоцитов и недостаточной эффективности АСК. Повышенные уровни сывороточного ТхВ<sub>2</sub> (>2,2 нг/мл) обнаружили у 44% больных. У этих же пациентов чаще отмечали высокие значения степени агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (21%). Именно у этих пациентов чаще всего в анамнезе был инфаркт миокарда (p = 0,038). Во всех случаях аспиринорезистентности агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, удалось преодолеть добавлением АСК ex vivo (в пробирку, используемую для проведения теста).

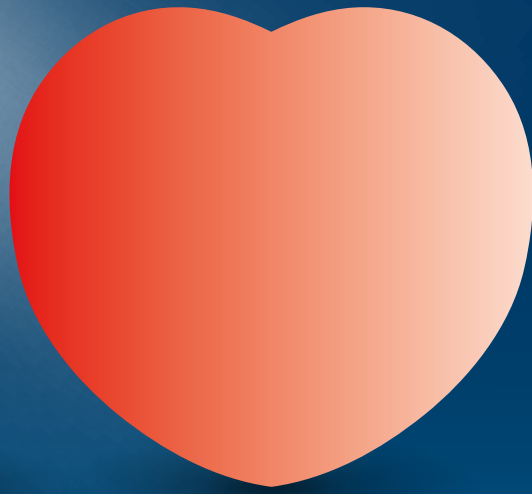
Рассмотренные выше исследования подтверждают, что в основе подавляющего числа случаев псевдо-резистентности к АСК лежит фармакокинетический механизм, одним из способов преодоления которой является использование простой (желудочнорастворимой) формы АСК.

Основным аргументом в пользу применения кишечнорастворимых форм является уменьшение раздражающего влияния АСК на слизистую желудка. В большинстве исследований этот факт подтверждается снижением субъективных жалоб пациентов на явления диспепсии, дискомфорта в области эпигастрия [1, 16, 24]. Однако высвобождаясь из лекарственной формы в кишечнике, АСК также оказывает раздражающее действие на слизистую, так как ее химические свойства не меняются. Неприятными субъективными ощущениями раздражение слизистой кишечника не сопровождается, так как в ней, в отличие от желудка, отсутствуют соответствующие чувствительные рецепторы. Не следует также забывать, что неблагоприятное ulcerогенное действие АСК связано с ее основным механизмом действия — влиянием на ЦОГ-1, и лишь незначительно — с местнораздражающим действием. Объективные доказательства меньшего влияния кишечных форм на слизистую желудочно-кишечного тракта в доступной литературе в настоящее время не приводятся [9]. В то же время подтверждено, что риск развития желудочно-кишечных кровотечений при приеме различных форм АСК не отличается [17, 23, 25, 27].

Таким образом, суммируя все выше изложенное, можно заключить, что АСК остается уникальным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска. Чтобы эта профилактика была действенной, при наличии показаний важно не только своевременно назначить больному АСК, но и правильно выбрать ее препарат. Он должен содержать АСК в минимальной дозе (снижение гастротоксичности), но при этом гарантировать достижение в общем кровотоке такой концентрации АСК, которая достаточна для необратимой блокады синтеза ТхА<sub>2</sub> тромбоцитами.

Список литературы находится в редакции.

# Я



# КАРДИОМАГНИЛ

*Выбор,  
подсказанный сердцем*



- Первичная и вторичная профилактика тромбообразования<sup>1</sup>
- Дозировка соответствует рекомендациям ESC<sup>2</sup> и АНА<sup>3</sup>
- Производится в Германии<sup>4</sup>

CARD-PPA-02015-24

**Действующее вещество:** acetylsalicylic acid. **Лекарственная форма:** табл., п/пленочной оболочкой, содержит 75 мг кислоты ацетилсалициловой; табл., п/пленочной оболочкой, форте содержит 150 мг кислоты ацетилсалициловой. **Фармакотерапевтическая группа:** антитромботические средства. Код АТХ В01А С06. **Показания.** Таблетки: острая и хроническая ишемическая болезнь сердца, профилактика повторного тромбообразования, первичная профилактика тромбозов, сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острый коронарный синдром у пациентов в возрасте от 50 лет, у которых имеются факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таблетки форте: острая и хроническая ишемическая болезнь сердца. **Фармакологические свойства.** Ацетилсалициловая кислота является анальгетическим, противовоспалительным, жаропонижающим и антиагрегантным средством. **Побочные реакции.** Желудочно-кишечные нарушения: частые проявления и симптомы дис-

пепсии, боль в эпигастриальной области и абдоминальная боль. Вследствие антиагрегантного действия на тромбоциты ацетилсалициловая кислота может ассоциироваться с риском кровотечений, увеличением времени кровотечения. Реакции повышенной чувствительности включая астматическое состояние, кожные реакции легкой или средней степени, а также со стороны респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы, как крапивница, отек, зуд, ринит, заложенность носа, сердечно-дыхательная недостаточность и очень редко — тяжелые реакции, включая анафилактический шок. **Категория отпуска.** Без рецепта — 30 таблеток, по рецепту — 100 таблеток. **Р. с. МЗ Украины:** UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 от 15.01.2015 №11. **Производитель:** Такеда ГмбХ, место производства Ораниенбург. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для

размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил. 2. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. J Hypertension 2013; 34: 2949–3003. 3. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2013;128. 4. Перестрационное свидетельство на лекарственный препарат UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 от 15.01.2015 № 11. АНА (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца, ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов. 000 «Такеда Украина»: 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua