

Новые подходы к профилактике сердечно-сосудистых катастроф. **Антитромботическая эффективность и безопасность Годасала®: оптимальное сочетание ацетилсалициловой кислоты и глицина**

Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств
Института повышения квалификации специалистов
фармации, Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков

Тромбозы или тромботический синдром – сложные патологические состояния, при которых внутри сосудов (артерий или вен) или полостей сердца в результате свертывания крови образуются сгустки крови или тромбы [1]. В обычных условиях в организме активно функционирует целая система механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов – система гемостаза. В системе гемостаза принимают участие факторы свёртывающей (коагуляционной), противосвертывающей (антикоагулянтной) и фибринолитической систем крови. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой [2].

Процесс свертывания или коагуляции крови совершается в виде каскадной реакции при последовательной активации белков-предшественников, или факторов свертывания, находящихся в крови или тканях. Тромб представляет собой сгусток крови, который всегда прикреплен к эндотелию кровеносного сосуда в месте его повреждения и состоит из слоев, связанных между собой тромбоцитов, нитей фибрина и форменных элементов крови. Возникший тромб со временем увеличивается и изменяет движение крови в сосуде. Помимо системы свертывания, существует и противосвертывающая система крови, которая обеспечивает регуляцию гемостаза – жидкого состояния крови в сосудистом русле в нормальных условиях. Следовательно, тромбоз представляет собой проявление нарушенной регуляции системы гемостаза.

Причину образования тромбов еще в 1865 году определил великий ученый Р. Вирхов (R. Virchow) как «тромботическую триаду» или триаду Вирхова – замедление кровотока (стаз), травма сосудистой стенки (повреждение эндо-

теля) и изменение реологических свойств крови (состояние гиперкоагуляции – наличие повышенной склонности крови к свертыванию). Большое количество факторов могут провоцировать развитие внутрисосудистого образования тромбов, при этом любой из них реализуется через один или несколько механизмов триады Вирхова. Каждый из этих факторов в разных случаях заболевания может иметь разное значение [3].

В настоящее время многие механизмы формирования тромбов уточнены. Так, тромбы артерий связаны со стенкой сосудов и могут в определенной степени перекрывать (обтурировать) ее просвет. При полном закрытии просвета артерии тромбом наступает острая ишемия и развивается инфаркт или омертвление той части органа, которая полностью лишилась доступа крови. При постепенной обтурации сосуда успевают образоваться коллатеральное кровообращение, что в какой-то степени может ограничить размеры ишемии органа и ее степень. Актуальной особенностью тромбов (артериальных, внутрисердечных и особенно часто венозных) является их способность перемещаться по сосудистому руслу или эмболировать, что приводит в итоге к ишемии и формированию различных расстройств какого-либо удаленного органа.

Именно от тромбозов ежегодно погибает четверо из 1000 человек, при этом трое из них умирают от артериальных тромбозов, которые приводят к острой ишемии жизненно-важных органов. Артериальный тромбоз выявляется в 95-97% случаев у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда и в 85-90% случаев при нарушениях мозгового кровообращения. От тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), развивающейся на фоне венозного тромбоза, ежегодно из каждой тысячи населения планеты погибает один человек. По данным некоторых авторов, ежегодная частота смертей, связанных с легочной эмболией, в США, возможно,

превышает соответствующие показатели, связанные с инфарктом миокарда и инсультом [4].

Важно помнить, что ТЭО часто называют «молчащей эпидемией» – клинические признаки внутрисосудистого образования тромбов проявляются внезапно на фоне относительного благополучия и стремительно ухудшают состояние пациентов. В течение первых 25-30 минут от начала проявления болезни при впервые возникшем артериальном тромбозе почти в 30% случаев наступает гибель человека [5]. При массивной ТЭЛА, развившейся в результате тромбоза вен, почти 50% больных умирают в течение 30 минут от момента ее возникновения. Поэтому огромное внимание специалистами всего мира уделяется изучению причин формирования тромбов и способствующих этому факторов, что позволит не только выбрать эффективную тактику лечения ТЭО, но и определить возможные пути профилактики этих жизнеугрожающих состояний [6].

Использование фармакологических средств с целью профилактики тромбозов отражено в согласительных документах [7]. Антикоагулянтная терапия предполагает использование антиагрегантов или непрямым антикоагулянтов. Антиагрегантные препараты – ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел. Мета-анализ 287 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 212 000 пациентов, убедительно продемонстрировал, что назначение антиагрегантов, прежде всего больным ИБС, достоверно снижает (на 22%) частоту развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений: инфарктов миокарда и мозга и общей сердечно-сосудистой смертности [8].

В основе антиагрегантного свойства АСК лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1 – уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндопериксидов ПГ₂ и ПГ_{H2}, которые служат предшественниками тромбоксана А₂ (ТХА₂). ТХА₂ – один из основ-

ных индукторов агрегации и мощный вазоконстриктор, высвобождающийся из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбоксана А₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7-10 дней).

Антиагрегационный эффект АСК – дозозависимый. Использование малых доз для действия аспирина оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза ТХА₂ в наименьшей степени угнетается синтез ПП₂ – важнейшего антиагреганта и вазодилатора. В последние несколько лет активно обсуждаются другие механизмы действия АСК, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Такие гемостатические эффекты АСК, как усиление фибринолиза и снижение свертывания крови не связаны с подавлением синтеза ТХА₂ [9].

АСК, подавляя образование тромбина, может ингибировать формирование фибрина. Также АСК, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фибрина утолщаются, а точнее «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов пламиногена, вызывающих их растворение.

Доказательная база применения АСК в настоящее время одна из наиболее больших и мощных. Так, по данным мета-анализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включавшего более 50 исследований на 100 000 больных, показано, что применение АСК с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смертность на 15% и несмертельные сосудистые осложнения – на 30%. В первичной профилактике применение АСК может быть оправдано у многих больных группы среднего риска (ежегодный риск ССО около 1-3% в год) [10].

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, была доказана эффективность

анти тромботической терапии у больных сахарным диабетом с клиническими формами КБС, цереброваскулярных заболеваний и другими формами атеротромботического заболевания. Подробный анализ данных 4500 пациентов с СД установил, что применение анти тромбоцитарных 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, и согласно рекомендации Целевой группы по профилактическому сервису США (USPSTF) United States Preventive Services Task Force (USPSTF), АСК рекомендован для профилактики колоректального рака, помимо профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Следовательно, АСК – идеальный анти тромботический препарат для широкого круга пациентов. АСК снижает частоту ИМ и/или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных вмешательств и аорто-коронарного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и ТЭО.

АСК как средство первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и ТЭО назначается специалистами для длительного применения один раз в день во всех клинических случаях, когда польза анти тромбоцитарной профилактики перевешивает возможный риск, прежде всего риск ЖКК.

Возможные механизмы развития желудочно-кишечных осложнений 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 [12].

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 [13]. 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 анти тромботической терапии. В то же время возможно уменьшение частоты АСК-индуцированной гастропатии при использовании АСК в низких дозах до 81 мг в сутки. Не-

смотря 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

является причиной самостоятельной отмены препарата [14]. В связи с этим всегда возникает вопрос как же улучшить переносимость и увеличить приверженность к лечению АСК?

Для профилактики желудочно-кишечных осложнений рекомендуют использовать АСК в кишечнорастворимой оболочке, которая предотвращает повреждение слизистой желудка. Кишечно-растворимая оболочка делает АСК более безопасным для желудка. Однако все равно стоит помнить, что перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ацетилсалициловой кислоты, так как проблема развития НПВП-гастропатий остается актуальной во всем мире.

В последние годы АСК стали применять в медицине в сочетании с аминокислотами, в первую очередь с глицином (Годасал®). Являясь составными элементами белков и других эндогенных соединений, аминокислоты имеют большое

функциональное значение. Часть аминокислот (аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глицин, глутаминовая кислота, пролин, серин, тирозин, цистеин) синтезируется в организме. Это так называемые заменимые аминокислоты. Другие, относящиеся к незаменимым (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, аргинин, гистидин), организмом не вырабатываются, но необходимы для его нормального функционирования и поэтому они должны поступать с пищей.

Аминокислоты выполняют жизненно важную для организма роль «строительного материала» в биосинтезе специфических тканевых белков, ферментов, пептидных гормонов, эндофинов и энкефалинов, катехоламинов и других эндогенных аминов, вазо- и нейроактивных эндогенных субстанций, пуринов и пиримидинов, витаминов и т. д. Роль аминокислот, как незаменимых субстратов в метаболических процессах, неразрывно связана с другой не менее важной их функцией – регуляторов многих биохимических и физиологических реакций: пластического и энергетического обмена в гепатоцитах, скелетных мышцах, миокарде, мозге; глюконеогенеза в печени, трансаминирования в азотистом обмене, обезвреживания промежуточных токсических продуктов обмена, прежде всего аммиака в реакциях дезаминирования. Последние десятилетия аминокислоты широко используются в современной фармакологии.

Заменимая аминокислота глицин является естественным тормозящим нейромедиатором, она обладает способностью связывать альдегиды и кетоны и уменьшать выраженность оксидантного стресса и участвует в метаболических процессах в центральной нервной системе. Сочетание АСК и глицина (Годасал®) оказывает противовоспалительное, анальгетическое, антиагрегантное (АСК)

и седативное (глицин) действие. Кроме того, глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга [15].

Анализ комбинации АСК и глицина в литературе показал, что подобная комбинация является самой распространенной по сравнению с комбинациями 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 математическим 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 [16]. В результате получается таблетка (Годасал®) с улучшенными органолептическими свойствами (с более приятным запахом и вкусом), которую можно принимать как традиционным способом (глотаю и запивая водой), так и рассасывая в полости рта или разжевывая без воды. 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 [17, 18].

Возможность улучшения долгосрочной переносимости АСК путем добавления глицина доказана в специальном исследовании, разработанном в соответствии с действующими нормативными требованиями и рекомендациями в Германии [19]. 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. 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 (34,5%) не получали никакого профилактического лечения с помощью антитромбоцитарных препаратов. До начала исследования проводился специальный опрос пациентов для оценки переносимости ранее принимавшихся антитромбоцитарных препаратов. 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% пациентам 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±17,8 дней.

Результаты проведенного сравнительного исследования комбинированной формы Глицина с АСК показали улучшение гастро-интестинальной переносимости по сравнению с обычной формой АСК, что выражалось увеличением до 2 раз числа пациентов без желудочно-кишечных жалоб 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 пациенты оценивали, как «хорошую» или «отличную» 98% пациентов и 98,6% врачей [19,20].

Применение Годасал® (АСК+Глицин) в дозе 100 мг в форме комбинированных таблеток позволяет сохранить ее фармакологический профиль, обеспечивающий антиагрегантную активность в целях [21]:

- систематической профилактики тромбообразования при ишемической болезни сердца;
- профилактики повторных инфарктов, ишемического инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Таким образом, терапия низкими дозами АСК ≤ 100 мг сохраняет позицию «золотого стандарта» в лечении и профилактике атеротромботических осложнений у больных с различными ССЗ – полученные результаты широкомасштабных клинических исследований свидетельствуют о целесообразности курсового назначения АСК в низких дозах в целях профилактики и лечения при состояниях, когда необходимо снижение уровня агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови. Поскольку расстройства пищеварения при этом обусловлены размерами частиц АСК и поверхностью их контакта со слизистой оболочкой желудка, реально снижение частоты возникновения подобных осложнений даже при длительном приеме АСК. В комбинации Глицин+АСК (Годасал®) глицин защищает слизистую оболочку желудка от контакта с крупнодисперсными частичками АСК и ускоряет ее диссоциацию. Поэтому, благодаря особому составу комбинированных таблеток комбинации АСК и глицина, существенно снижается неблагоприятное влияние АСК на слизистую оболочку желудка. Это расширяет возможность использования препарата Годасал® для профилактики и лечения сердечно-сосудистых катастроф и облегчает провизору возможность помочь таким пациентам и выбрать современное средство с доказанным профилем эффективности и безопасности.

Список литературы

1. Machlus K.R., Aleman M.M., Wolberg A.S. Update on Venous Thromboembolism: Risk Factors, Mechanisms, and Treatments // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — 31(3). — P. 476–478.
2. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954;250:148–149.
- Exposure to high altitude: a risk factor for venous thromboembolism? Gupta N, Ashraf MZ. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Mar;38(2):156-63.
3. Adi Y., Bayliss S., Rouse A., Taylor R.S. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic review & meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;19:4:7.
4. Heit J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2002. — 28 (Suppl. 2). — P. 3–13.
5. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Тромбозы вен и артерий: что делать? *Вестник международной академии наук (русская секция).* 2009; 1; 6-10.
6. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 12008;33:S381—S453.
7. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71-86.
8. FusterV., Swenny J.M. Aspirin. historical and contemporary therapeutic overview// *Circulation.* 2011.Vol. 123. P. 768-778.
9. 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.
10. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Burroughs 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.-Vol.373: -P1849 – 1860.
11. United States Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement. Aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer. www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-preventcardiovascular-disease-and-cancer. Accessed September 15, 2015.
12. Brooks J., Warburton R., Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther Adv Chronic Dis.* -2013.-Vol 4 (5).-P206–222
13. Mancia 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 51-7.
14. Rapson H., Singleton D., Stuart A., Taylor M. Physico-chemical studies of aspirin with glycine// *J Pharmacy Pharmacol.* -1959 (suppl 11).-P210-217
15. 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.
16. Rapson H., Singleton stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71-86.
17. Knote G., Vielsacker H., Mappes G. Vergleichbarkeit Verschiedener Acetylsalicylsäurepräparate in der Thromboseprophylaxe // *Med Klin.* -1976. -Vol 71.-P1235-1238
18. Kusche W., Paxinos R., Haselmann J. et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve longterm tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial // *Adv Ther.* -2003.-Vol 20 (5).-P 237-45.
19. 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// *Arzneim Forsch// Drug Res.* -1991.-Vol 41. P812-814.
20. Шилов А.М. Двухкомпонентная (АСК+клопидогрел) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первичного звена // *Русский медицинский журнал.* 2012. № 20, с. 1070-1075.