

Н.М. ВОРОБЬЁВА, к.м.н.,

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ: ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – известный антитромботический препарат с более чем 100-летним опытом применения в медицине. Эффективность низких доз АСК (75–150 мг/сут) для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний доказана в многочисленных исследованиях [1, 2]. Вместе с тем исследования показали, что терапия АСК предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [3–5].

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые заболевания, антитромботическое действие

Изучение данного феномена привело к появлению такого понятия, как «резистентность к АСК», или «аспиринорезистентность». Резистентность к АСК – явление достаточно распространенное и встречается, по разным данным [6–10], с частотой от 5 до 48%. Несмотря на то, что в медицинской литературе термин «резистентность к АСК» используется очень часто, эта проблема пока изучена недостаточно. Более того, до сих пор не существует единого общепринятого определения этого термина. В настоящее время выделяют клиническую и биохимическую аспиринорезистентность [11]. Под клинической резистентностью понимают неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного. Биохимическую резистентность определяют как недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема АСК по результатам различных лабораторных тестов.

Обсуждается много причин возникновения аспиринорезистентности. Согласно Меморандуму рабочей группы по изучению резистентности к АСК Международного общества по тромбозу и гемостазу [12], она может быть обусловлена снижением биодоступности препарата, функциональным состоянием тромбоцитов, взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови, генетическими причинами и даже такими факторами, как курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка и стресс. Резистентность, связанная со снижением биодоступности АСК, подразумевает низкую приверженность лечению, недостижение оптимальной дозы препарата, плохую абсорбцию из желудочно-кишечного тракта (АСК в кишечнорастворимой оболочке) и конкурентное взаимодействие АСК с другими лекарствами (например, с нестероидными противовоспалительными препаратами). Резистентность, обусловленная функциональным состоянием тромбоцитов, включает в себя недостаточное подавление образования тромбоксана (Тх) А₂, усиленное обновление популяции тромбоцитов с поступлением в кровоток тромбо-

цитов, не подвергнутых воздействию АСК, стресс-индуцированную экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в тромбоцитах, стимуляцию активности тромбоцитов под влиянием АДФ и коллагена. Генетические причины аспиринорезистентности связаны с единичными нуклеотидными полиморфизмами рецепторов гликопротеина IIb/IIIa и коллагена, а также ферментов ЦОГ-1, ЦОГ-2 и тромбоксансинтазы. Установлено, что независимо от причины резистентности недостаточный «ответ» на прием АСК ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [13, 14].

Механизм антитромботического действия АСК хорошо известен [15]. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует ЦОГ тромбоцитов, что приводит к уменьшению синтеза ТхА₂, который является индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстриктором. Циклооксигеназа имеет 2 изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). Ацетилсалициловая кислота блокирует обе, но его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках. Ингибирование ЦОГ в конечном итоге приводит к уменьшению образования не только Тх, но и простациклина, являющегося, в отличие от Тх, антиагрегантом и вазодилататором. Блокада синтеза Тх происходит преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ-1 в тромбоцитах. Эффекты АСК на образование простациклина реализуются посредством ингибирования и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. Низкие и даже средние дозы АСК эффективно блокируют образование Тх, но минимально подавляют синтез простациклина. Это происходит как за счет возможности ресинтеза ЦОГ-1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ-2 к АСК. Блокада синтеза Тх АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцитов (7–10 дней).

В последнее время исследователи все чаще склоняются к тому, что истинная фармакологическая резистентность к АСК, являющаяся результатом неполной блокады ЦОГ-1 и недостаточного подавления синтеза Тх, встречается крайне редко. Предполагают, что она обусловлена исключительно

генетическими факторами. В подавляющем большинстве случаев устойчивости к АСК речь идет о т.н. псевдорезистентности, которая чаще всего является следствием низкой приверженности лечению, использования неоптимальных доз АСК или ее взаимодействия с другими лекарствами. Указанные причины псевдорезистентности к АСК можно выявить, как правило, у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, длительно принимающих АСК, но не у здоровых лиц. Более того, эти факторы являются модифицируемыми, но даже после их коррекции или устранения резистентность к АСК у некоторых больных сохраняется. Именно поэтому многие исследователи полагают, что основным механизмом псевдорезистентности к АСК является фармакокинетический, связанный с замедленным или неполным всасыванием кишечнорастворимой формы препарата в желудочно-кишечном тракте, который также объясняет и резистентность к АСК у здоровых лиц, выявленную в ряде работ. Для подтверждения этого предположения было организовано крупное исследование [16] с участием 400 здоровых добровольцев, у которых было изучено влияние различных форм АСК на агрегацию тромбоцитов. Результаты работы опубликованы в журнале *Circulation* в 2013 г.

В исследовании приняли участие 400 здоровых некурящих добровольцев в возрасте 18–55 лет, не принимавших никаких ЛП и биологически активных добавок в период тестирования. Лабораторные тесты эффективности АСК включали измерение агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой; определение сывороточной концентрации ТхВ2, являющегося стабильным метаболитом ТхА2, и экскреции метаболитов Тх с мочой. Основным критерием эффективности АСК был тест агрегации тромбоцитов. Испытуемых, у которых прием АСК вызывал ингибирование агрегации тромбоцитов на 60% и более, считали «ответчиками». Напротив, лиц со снижением агрегации тромбоцитов менее чем на 60% определяли как «неответчиков». Все лабораторные тесты были выполнены до и после приема АСК. Участников исследования, у которых обнаружили резистентность к АСК, подвергали повторному тестированию. Те из них, кто дважды «не ответил» на прием АСК, продолжили участие в исследовании с перекрестным дизайном и получали кишечнорастворимую форму АСК в дозе 81 мг/сут или клопидогрел в дозе 75 мг/сут (каждый препарат в течение 1 недели).

В первой фазе исследования все испытуемые приняли перорально 325 мг АСК однократно в разных формах. Участники группы 1 (n = 40) получили простую (некишечнорастворимую) АСК, тестирование эффективности препарата у них проводили через 8 ч. В группе 2 (n = 210) назначали кишечнорастворимую форму АСК, эффективность которой тестировали через 8 ч. Испытуемые из группы 3 (n = 150) также получили кишечнорастворимую форму АСК, но эффек-

Таблица 1. Отсутствие «ответа» на прием 325 мг АСК в первой и второй фазах исследования (Grosser T. et al., 2013)

% (n/N)	Группа 1 Простая АСК, оценка через 8 ч n = 40		Группа 2 КР АСК, оценка через 8 ч n = 210		Группа 3 КР АСК, оценка через 4 ч n = 150	
	-	+	-	+	-	+
АСК ex vivo	-	+	-	+	-	+
«Неответчики» в фазе 1	0% (0/40)	0% (0/40)	17% (35/210)	0% (0/210)	49% (73/150)	12% (18/150)
«Неответчики» в фазе 1 и фазе 2	0% (0/40)	0% (0/40)	6% (12/209)	0% (0/209)	20% (30/150)	4% (6/150)

Примечание: КР – кишечнорастворимая

тивность препарата определяли через 4 ч. Эффективность простой АСК была установлена у всех участников группы 1 (табл. 1). Среди остальных испытуемых, получивших кишечнорастворимую АСК, резистентность к препарату была обнаружена у 17% в группе 2 и у 49% в группе 3.

Во вторую фазу исследования включили 108 участников, продемонстрировавших резистентность к АСК, и 149 – чувствительных к нему. После 14-дневного периода «отмывки» все обследуемые снова приняли перорально 325 мг АСК в разных формах. Участники группы 1 (n = 12) получили простую АСК, группы 2 (n = 125) и группы 3 (n = 120) – кишечнорастворимую форму. Тестирование эффективности АСК проводили в те же сроки, что и в первой фазе работы. Результаты этого этапа обнаружили, что 120 испытуемых оказались «ответчиками» на АСК по итогам и первой, и второй фазы; 95 человек – «ответчиками» по итогам только одной фазы (или первой, или второй); 42 участника являлись «неответчиками» на прием АСК как в первой, так и во второй фазах работы. Исследователи установили, что и восприимчивость, и резистентность к АСК не являются постоянными; они имеют транзиторный характер и могут изменяться с течением времени.

В третьей фазе исследования приняли участие 27 человек, продемонстрировавших резистентность к АСК, и 25 человек, чувствительных к АСК, по итогам двух предыдущих этапов работы. После 14-дневного периода «отмывки» все испытуемые принимали кишечнорастворимую АСК 81 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут в течение 7 дней каждый препарат (исследование имело перекрестный дизайн). Результаты работы показали, что 26 из 27 участников, ранее демонстрировавших резистентность к АСК, оказались восприимчивы к препарату после его недельного применения. Только 1 доброволец среди «неответчиков» оказался нечувствительным к длительной терапии низкими дозами АСК. Однако этот же участник одновременно оказался нечувствительным и к клопидогрелу, поэтому в данном случае исследователи расценили выявленную резистентность как неспецифическую и не рассматривали ее как истинную аспиринорезистентность. Среди 25 «ответчиков» на АСК у 2 человек снижение агрегации тромбоцитов составило менее 60%, т.е. эти испытуемые, ранее показавшие восприимчивость к АСК после

однократного приема 325 мг, оказались нечувствительными к недельной терапии низкими дозами АСК.

Итак, в этой работе не было выявлено ни одного случая истинной фармакологической резистентности к АСК среди 400 здоровых добровольцев. Исследователи сделали вывод, что аспиринорезистентность не имеет генетической основы и является транзиторной. У всех «неответчиков» устойчивость к АСК была расценена как псевдорезистентность. Результаты первой фазы исследования подтвердили предположение о том, что фармакокинетический механизм, связанный с замедлением или снижением всасывания кишечнорастворимых форм, является основным в развитии псевдорезистентности, поскольку продемонстрировали 100%-ную эффективность простой АСК в отношении ингибирования агрегации тромбоцитов. В то же время эффективность кишечнорастворимой АСК оказалась существенно ниже. Так, через 4 ч после приема АСК препарат не ингибировал в достаточной степени агрегацию тромбоцитов почти у половины (49%) участников исследования. Через 8 ч количество «неответчиков» составило 17%, что свидетельствует о замедленном действии кишечнорастворимой формы АСК.

Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, время ее полужизни в кровотоке составляет всего 15–20 мин. При попадании АСК в организм, в т. ч. в кишечник, происходит процесс ее деацетилирования с образованием неактивного салицилата, в связи с чем биодоступность препарата составляет около 50% [17]. Простая АСК всасывается в желудке, где низкий pH предотвращает ее деацетилирование и сохраняет АСК в неионизированной форме, которая лучше всасывается. Концентрация АСК в плазме достигает пика через 30–40 мин после приема, а подавление функции тромбоцитов – через 1 ч [18]. В отличие от этого высвобождение АСК из препаратов с кишечнорастворимой оболочкой происходит в верхней части тонкой кишки, где уровень pH почти нейтральный, и, следовательно, инактивация АСК происходит быстрее. Поскольку всасывание кишечнорастворимых форм замедлено, то и концентрация АСК достигает пика лишь через 3–4 ч. Поэтому биодоступность АСК при использовании препаратов с кишечнорастворимой оболочкой может быть меньше.

В данной работе не сравнивали биодоступность простой и кишечно-

Таблица 2. Исходы лечения при использовании различных препаратов АСК (Cox D. et al., 2006)

Препарат	Число участников	Неэффективность лечения* (95% ДИ)	Неполное ингибирование** (95% ДИ)
АСК	25	0% (от 0 до 13,3)	8% (от 2,1 до 30,5)
Асасантин	25	8,0% (от 1,9 до 27,7)	36,0% (от 21,3 до 60,9)
Кишечнорастворимые формы АСК	46	13,0% (от 7,8 до 21,0)	54,3% (от 44,2 до 66,9)

Примечание.

Результаты представлены в виде процентов с доверительными интервалами (ДИ).

* Неэффективность лечения (<95% ингибирования синтеза ТхВ₂);

** Неполное ингибирование (<99% ингибирования синтеза ТхВ₂).

растворимой форм АСК, однако подобное исследование было выполнено ранее Sagar K.A. и Smyth M.R. [19]. Было установлено, что концентрация АСК в плазме крови достигает пика в 3 раза быстрее после приема простой, а не кишечнорастворимой формы (рис.). Более того, максимальная концентрация препарата была почти в 5 раз выше также после приема простой АСК. На рисунке наглядно показано, что в тот момент времени, когда концентрация простой АСК достигает максимума (в первые 30 мин после приема препарата), кишечнорастворимая АСК определяется в плазме крови лишь в следовых концентрациях.

Еще в одной работе [20] представлены результаты сравнения биоэквивалентности 5 различных препаратов АСК: 3 кишечнорастворимых форм разных производителей в дозировке 75 мг, простой АСК в дозе 75 мг и асасантина. Использовали асасантин-ретард, содержащий 25 мг АСК и 200 мг дипиридамола с модифицированным высвобождением; его назначали дважды в сутки. В рамках данной работы

Рисунок. Концентрация АСК в плазме крови после приема простой и кишечнорастворимой форм (Sagar K.A., Smyth M.R., 1999)

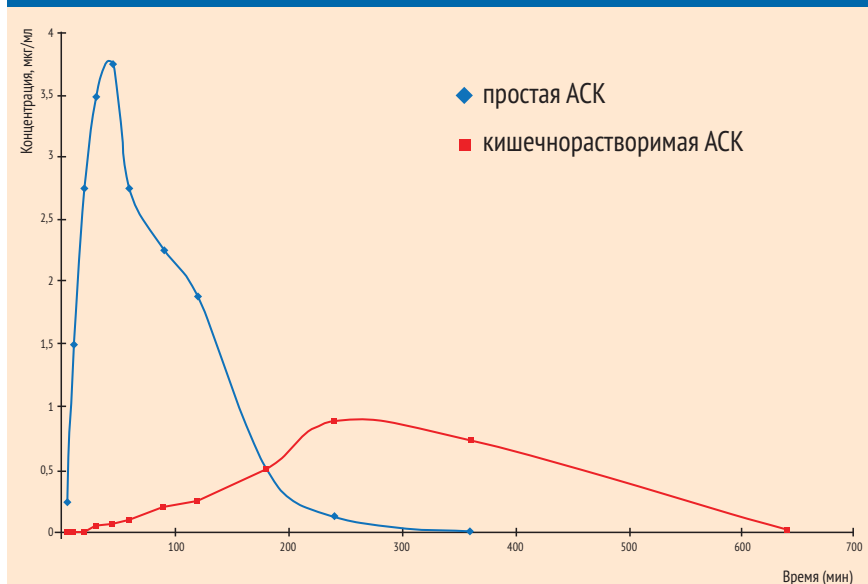


Таблица 3. Относительный риск (* – отношение шансов) неэффективности лечения (<95% ингибирования) и неполного (<99%) ингибирования ТхВ₂ при использовании асасантина и кишечнорастворимых форм АСК при повышении массы тела на 10 кг, рассчитанный с помощью биномиальной или логистической (*) регрессии (Cox D. et al., 2006)

	Неэффективность лечения		Неполное ингибирование	
	ОР при повышении массы тела на 10 кг	95% ДИ	ОР при повышении массы тела на 10 кг	95% ДИ
Асасантин	1,9	1,3–2,7	4,4*	1,7–11,1*
Кишечнорастворимые формы АСК	2,2	1,7–3,0	1,3	1,2–1,5

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

было выполнено 3 исследования, в двух из них сравнили между собой 2 кишечнорастворимые формы АСК, в третьем исследовании простую АСК сравнили с асасантином. Все исследования имели дизайн перекрестного рандомизированного испытания без контроля плацебо; препарат для первоначального применения выбирали случайно. Участвовали здоровые добровольцы (n = 71) в возрасте 20–50 лет, не имевшие хронических заболеваний и не принимавшие никаких лекарственных препаратов. Испытуемые принимали препарат в течение 14 дней, затем следовал 14-дневный период «отмывки» до применения второго препарата. При изучении кишечнорастворимой АСК участники в 1-й день принимали 2 таблетки (разжевывали). Образцы крови брали в 1-й день до приема АСК и на 14-й день исследования.

Известно, что проведение фармакокинетических исследований низких доз АСК не представляется возможным в силу того, что препарат нестойкий и значительная часть ингибирования тромбоцитов происходит в микроциркуляторном русле [17]. Поэтому в данной работе для анализа биоэквивалентности выполнили фармакодинамические исследования. В качестве первичной конечной точки рассматривали процент ингибирования ТхВ₂ на 14-й день [21]. Этот анализ позволяет оценить степень ингибирования ЦОГ тромбоцитов на фоне приема АСК. Терапию считали неэффективной при ингибировании ТхВ₂ <95%; ингибирование ТхВ₂ от 95 до 99% считали неполным; лечение рассматривали как успешное в случае ингибирования ТхВ₂ >99%. В качестве вторичной конечной точки выбрали ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированное арахидоновой кислотой.

На фоне приема простой АСК не зарегистрировали ни одного случая неэффективности лечения (<95% ингибирования ТхВ₂). В то же время на фоне приема асасантина терапия была неэффективна у 8% испытуемых, на фоне применения кишечнорастворимых форм АСК – в 13% случаев (табл. 2). При сравнении всех препаратов между собой в отношении их способности ингибировать синтез Тх на <95% или >95% с помощью критерия хи-квадрат выявили статистически значимые различия (p = 0,011). При этом на фоне приема простой АСК уровни ингибирования

ТхВ₂ были самыми высокими, а вариабельность самой низкой.

Кроме того, в этой же работе была обнаружена взаимосвязь между массой тела участников и риском неэффективности лечения, а также риском неполного ингибирования ТхВ₂ (табл. 3). Как видно из таблицы 3, увеличение массы тела на 10 кг ассоциировалось приблизительно с 2-кратным повышением риска неэффективности лечения. На основании полученных данных исследователи предположили, что большая масса тела, скорее всего, приводит к снижению биодоступности АСК, поскольку у лиц с увеличенной массой

тела объем распределения препарата больше. Таким образом, данное исследование также продемонстрировало отсутствие случаев фармакодинамической резистентности и подтвердило наличие фармакокинетического механизма недостаточного «ответа» на прием АСК. Было показано, что в сравнении с простой АСК биодоступность кишечнорастворимых форм в дозе 75 мг/сут меньше и эквивалентна только 50 мг простой АСК.

Теми же учеными было выполнено исследование эффективности различных форм АСК и у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а не среди здоровых добровольцев [22]. Цель работы заключалась в проверке гипотезы, действительно ли фармакокинетическая резистентность к АСК у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями является следствием использования кишечнорастворимой формы препарата. В исследовании принимали участие 244 пациента (средний возраст 65 лет и средний вес 80 кг). Для оценки эффективности терапии АСК измеряли концентрацию сывороточного ТхВ₂. Терапию считали неэффективной при уровне ТхВ₂ >10 нг/мл. Более половины (n = 148) пациентов принимали кишечнорастворимую АСК в дозе 75 мг/сут, у части больных (n = 88) использовали простую АСК в дозе 75 мг/сут, у нескольких человек (n = 8) дозы АСК превышали 75 мг. Все 8 пациентов, принимавших АСК в дозах выше, чем 75 мг/сут, оказались «ответчиками» и были исключены от дальнейшего анализа. Среди оставшихся 236 участников 44 (19%) оказались «неответчиками» (средний возраст 61 год и средний вес 92 кг) со средней концентрацией сывороточного ТхВ₂ 32 нг/мл. Сорок из 44 «неответчиков» (4 пациента выбыли) были обследованы повторно, у 21 из них (средний возраст 57 лет и средний вес 98 кг) резистентность к АСК сохранялась. Двадцать из них (1 пациент выбыл) были обследованы снова, при этом 10 из них (средний возраст 54 года и средний вес 105 кг) по-прежнему «не ответили» на прием АСК. Поскольку все они принимали кишечнорастворимую АСК, их перевели на прием простой АСК в дозе 75 мг/сут и обследовали повторно через 2 недели. «Неответчиками» оказались 3 из них (средний возраст 52 года и средний вес 120 кг). Доза простой АСК у этих пациентов была увеличена до 150 мг/сут. После повторного тестирования все 3 пациента оказались восприимчивы к АСК и показали соответствующее ингибирование ЦОГ.

Исследователи обратили внимание на то, что «неотвечики» были моложе «ответчиков» и имели более высокую массу тела. Начальные «неотвечики» уже были значительно тяжелее, чем «ответчики» (средняя разница в массе тела составила 14,3 кг, $p < 0,001$). Была обнаружена существенная взаимосвязь между увеличением массы тела и числом посещений клиники, необходимых для достижения адекватного уровня ингибирования TxB_2 среди тех пациентов, кто был начальным «неотвечиком» ($p = 0,018$). Начальные «неотвечики» были в среднем на 5,6 лет моложе, чем «ответчики», но при этом была выявлена значимая корреляция между возрастом и массой тела ($r = -0,26$, $p < 0,001$). После внесения поправки на массу тела различия по возрасту между начальными «неотвечиками» и «ответчиками» утратили статистическую значимость ($p = 0,14$). Между начальными «неотвечиками» и «ответчиками» не было выявлено различий по полу ($p = 0,26$), по частоте встречаемости сахарного диабета ($p = 0,78$), артериальной гипертензии ($p = 0,42$) и гиперхолестеринемии ($p = 0,18$). Использование кишечнорастворимой АСК не ассоциировалось с «неответом» на препарат ($p = 0,28$), вероятно, из-за того, что высокий уровень некомплаентности в обеих группах маскировал эффект кишечнорастворимой формы. Также не было обнаружено никаких ассоциаций между «неответом» на АСК и использованием других сердечно-сосудистых препаратов. По результатам работы исследователи предположили, что пациентам с массой тела более 90 кг следует рекомендовать простую АСК в дозе 75 мг/сут, а у больных с массой тела более 120 кг простую АСК в дозе 150 мг/сут стоит предпочесть кишечнорастворимой форме.

Несмотря на то что в этой работе была выявлена взаимосвязь между возрастом пациентов и «неответом» на АСК, она не имела статистической значимости из-за сильных ассоциаций между массой тела и отсутствием «ответа» на АСК. Однако исследователям удалось обнаружить и подтвердить подобную взаимосвязь в другом исследовании [23], которое также было выполнено у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями ($n = 131$), принимавших кишечнорастворимую АСК в дозе 75 мг/сут. Эффективность терапии АСК оценивали по уровню сыровоточного TxB_2 , значения которого более 2,2 нг/мл свидетельствовали об отсутствии «ответа» на прием АСК. Также измеряли агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, средние значения которой $\geq 20\%$ расценивали как признак сохраняющейся активности тромбоцитов и недостаточной эффективности АСК. Повышенные уровни сыровоточного TxB_2 ($> 2,2$ нг/мл) обнаружили у 44% больных. У этих же пациентов чаще отмечали высокие значения агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой (21% против 3%, $p = 0,004$).

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от уровня сыровоточного TxB_2 (Maree A.O. et al., 2005)

Показатели	Все больные ($n = 131$)	$\text{TxB}_2 \leq 2,2$ нг/мл ($n = 74$)	$\text{TxB}_2 > 2,2$ нг/мл ($n = 57$)	p
Вес (кг)*	77,0 (69,6; 86,0)	76,0 (64,5; 80,8)	83,0 (75,0; 89,0)	0,025
Возраст (годы)*	63,0 (55,0; 71,5)	67,0 (57,0; 73,0)	59,0 (54,0; 64,0)	0,0086
Индекс массы тела (кг/м ²)*	27,6 (25,4; 30,1)	27,1 (24,7; 29,4)	28,4 (26,0; 31,0)	0,04
Мужской пол	61%	54,1%	70,2%	0,11
Курение	18%	18,9%	17,9%	0,92
Сахарный диабет	10%	10,8%	8,9%	0,85
Предшествующая реваскуляризация миокарда	44%	39,2%	50,9%	0,19
Предшествующий инфаркт миокарда	39%	31,1%	49,1%	0,038

Примечание. * Результаты представлены как медиана (интерквартильный размах)

Пациенты с уровнем сыровоточного $\text{TxB}_2 > 2,2$ нг/мл были моложе, имели более высокие значения индекса массы тела и массы тела, чем больные с уровнем $\text{TxB}_2 \leq 2,2$ нг/мл (табл. 4). Многофакторный анализ показал, что масса тела и возраст больных являлись независимыми предикторами неполного «ответа» на прием кишечнорастворимой формы АСК ($p = 0,025$ и $p = 0,001$ соответственно).

Итак, рассмотренные нами исследования убедительно демонстрируют, что в основе подавляющего числа случаев псевдорезистентности к АСК как у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и у здоровых добровольцев лежит фармакокинетический механизм. Было показано, что указанный механизм резистентности к АСК включает в себя не только снижение или замедление всасывания ее кишечнорастворимых форм, но и уменьшение биодоступности у лиц с избыточной массой тела за счет увеличения объема распределения препарата. Одним из способов преодоления псевдорезистентности является использование простой АСК, поскольку ее антитромботический эффект более предсказуем, чем у кишечнорастворимых форм. Так, исследователи считают целесообразным использовать простую АСК в дозе 75 мг/сут у больных с массой тела более 90 кг и 150 мг/сут – при массе тела более 120 кг [22]. Возможно, имеет смысл также рекомендовать простую АСК пациентам, перенесшим неблагоприятные сердечно-сосудистые события, такие как инфаркт миокарда и инсульт, на фоне приема кишечнорастворимых форм АСК, т.е. лицам с клинической псевдорезистентностью к АСК. Такой подход может быть вполне оправданным, поскольку, по мнению экспертов, до сих пор нет достаточных данных, указывающих на то, что обязательное исследование функции тромбоцитов во время применения АСК может повысить эффективность лечения, поэтому антитромботические препараты следует назначать исключительно в соответствии с клиническими показаниями.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены преимущественно кишечнорастворимые формы АСК. Важно помнить, что при использовании низких (75–150 мг/сут) доз кишечнорастворимых форм биодоступность АСК ниже, поэтому указанные дозы могут быть недостаточными для ряда пациентов. В то же время длительное применение простой АСК может привести к поражению слизистой желудка и 12-перстной кишки, в связи с чем следует проводить профилактику осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Единственным препаратом АСК, который всасывается в желудке, а не в кишечнике, но при этом позволяет снизить риск поражения желудочно-кишечного тракта [24], является Кардиомагнил, содержащий антацид (гидроксид магния). Кардиомагнил сочетает в себе преимущества простой АСК

(быстрое и полное всасывание в желудке, быстрое начало действия, более прогнозируемый антитромботический эффект) с протективным действием гидроксида магния на слизистую желудочно-кишечного тракта. Поэтому в тех случаях, когда назначение простой АСК предпочтительнее кишечнорастворимых форм, следует использовать Кардиомагнил.

Таким образом, при наличии показаний важно не только своевременно назначить больному АСК, но и правильно выбрать ее лекарственную форму, поскольку, как убедительно показали рассмотренные выше исследования, во многих случаях использование кишечнорастворимой формы АСК может быть причиной недостаточной эффективности антитромботической терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *Br. Med. J.* 2002. №324. P. 71–86.
2. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2009. №373. P. 1849–1860.
3. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Aspirin resistance // *Lancet.* 2006. №367. P. 606–617.
4. Patrono C., Rocca B. Drug insight: aspirin resistance – fact or fashion? // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007. №4. P. 42–50.
5. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions // *Blood.* 2007. №109. P. 2285–2292.
6. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease // *Am. J. Cardiol.* 2001. №88. P. 230–235.
7. Eikelboom J.W., Hankey G.J. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. №41. P. 966–968.
8. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. №41. P. 961–965.
9. DiChiara J., Bliden K.P., Tantry U.S. et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study // *Diabetes.* 2007. №56. P. 3014–3019.
10. Neubauer H., Kaiser A.F., Endres H.G. et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance—the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy // *BMC. Med.* 2011. №9. P. 3.
11. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // *Nature Rev.* 2003. №2. P. 15–28.
12. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance // *J. Thromb. Haemost.* 2005. №3. P. 1309–1311.
13. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *Br. Med. J.* 2008. №336. P. 195–198.
14. Sofi F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events – a meta-analysis // *Int. J. Cardiol.* 2008. №128. P. 166–171.
15. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
16. Grosser T., Fries S., Lawson J.A. et al. Drug resistance and pseudoresistance. An unintended consequence of enteric coating aspirin // *Circulation.* 2013. №127. P. 377–385.
17. Pedersen A., FitzGerald G. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // *N. Engl. J. Med.* 1984. №311. P. 1206–1211.
18. Patrono C., Collier B., Dalen J.E. et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects // *Chest.* 2001. №119. P. 39S–63S.
19. Sagar K.A., Smyth M.R. A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1999. №21. P. 383–392.
20. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers // *Stroke.* 2006. №37. P. 2153–2158.
21. Patrono C., Ciabattini G., Pugliese F. et al. Radioimmunoassay of serum thromboxane B2: A simple method of assessing pharmacologic effects on platelet function // *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* 1980. №6. P. 187–191.
22. Peace A., McCall M., Tedesco T. et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients // *J. Thromb. Haemost.* 2010. №8. P. 2323–2325.
23. Maree A., Curtin R., Dooley M. et al. Platelet response to low dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. №46. P. 1258–1263.
24. Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. [и др.] Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // *Сердце.* 2013. №12 (3). С. 145–150.