

B. Clerici, M. Cattaneo, Італія

Фармакологічна ефективність та гастроінтестинальна безпека різних форм ацетилсаліцилової кислоти для кардіоваскулярної профілактики

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) незворотно пригнічує активність циклооксигенази-1 (ЦОГ-1) у тромбоцитах, зменшуючи продукцію проагрегантного та вазоконстрикторного тромбоксану А2. Завдяки цьому ефекту АСК широко використовується як антитромботичний препарат для лікування і вторинної профілактики гострих коронарних синдромів та цереброваскулярних подій. Частим ускладненням тривалого лікування АСК є підвищений ризик шлунково-кишкових ускладнень: відчуття дискомфорту, ерозій / виразок слизової оболонки (СО) та кровотеч. Так, поширеність кровотеч із пептичних виразок в осіб, які отримують кардіоваскулярну профілактику низькими дозами АСК, є на 40-80% вищою, ніж на тлі плацебо. Тривале застосування АСК асоціюється також з ускладненнями з боку тонкого кишечника: численними петехіями, втратою ворсинок, ерозіями та виразками. З метою зниження гастроінтестинальної (ГІ) токсичності розроблено різні форми АСК, включаючи кишковорозчинні (КР) – укриті целюлозою, силіконом чи іншими неактивними інгредієнтами, а також буферизовані та з модифікованим вивільненням на ліпідній основі.

КР-АСК є часто застосовуваною формою, фармакокінетика та фармакодинаміка якої добре вивчені. Покриття таблеток запобігає усмоктуванню АСК у шлунку, що потенційно знижує ГІ-токсичність препарату, яку переважно приписують локальній дії препарату. Однак чіткі докази того, що КР-АСК є безпечнішою за звичайну (розчинну в шлунку) АСК, відсутні. Крім того, низка публікацій свідчить про те, що КР-АСК незадовільно всмоктується в кишечнику, отже, нездатна адекватно пригнічувати функції тромбоцитів.

Фармакокінетика різних форм АСК

Звичайна АСК усмоктується в шлунку, де низький рівень рН сприяє її абсорбції та захищає активну речовину від інактивзації. Своєю чергою, КР-АСК досягає тонкого кишечника, де вищий рН сприяє деацетилюванню, а не всмоктуванню АСК. Очікуваною є нижча біодоступність КР-АСК.

АСК швидко гідролізується до саліцилової кислоти кишковими, плазмовими та печінковими естеразами, тому її системна біодоступність становить лише 50%. Після перорального вживання 100 мг АСК здоровими особами час до досягнення максимальної концентрації АСК у плазмі крові становить 0,5 год для звичайної АСК та \approx 4-5 год для КР-АСК. Після всмоктування АСК ацетилує ЦОГ-1 тромбоцитів, про що свідчать пригнічення продукції тромбоксану В2 (стабільного метаболіту тромбоксану А2) та виявлення ацетильованої ЦОГ-1 у тромбоцитах. Максимальне інгибування вироблення тромбоксану В2 спостерігається через 1-1,5 год після вживання звичайної АСК та лише через 6-8 год після вживання КР-АСК.

Фармакологічна та клінічна ефективність різних форм АСК

Найточніший метод вивчення чутливості / резистентності до АСК – визначення ступеня інгибування утворення тромбоксану А2 шляхом оцінки вмісту його метаболіта тромбоксану В2 в сироватці крові. Для профілактики тромбоксан-залежної активації тромбоцитів необхідно інгибувати утворення тромбоксану В2 щонайменше на 95%. Дослідження, які оцінювали відповідь на різні форми АСК цим методом, виявили недостатнє інгибування майже винятково при застосуванні КР-АСК.

Так, у дослідженні Maree та співавт. (2005) субоптимальне інгибування тромбоксану В2 спостерігалось в 44% пацієнтів з ішемічною хворобою серця, котрі отримували КР-АСК. У пацієнтів із високим рівнем тромбоксану В2 частіше спостерігалось недостатнє пригнічення агрегації тромбоцитів, але додавання АСК до зразків плазми цих хворих *in vitro* забезпечувало повне інгибування. Це доводить той факт, що причиною неадекватної відповіді була саме недостатня біодоступність КР-АСК. Предиктори поганої відповіді на КР-АСК – молодий вік і підвищена маса тіла. Та сама група дослідників підтвердила меншу ефективність КР-АСК порівняно зі звичайним в інгибуванні утворення тромбоксану В2 в здорових добровольців.

У дослідженні Grosser і співавт. (2013) відсутність відповіді на АСК, визначена як інгибування вироблення тромбоксану А2 менше ніж на 95%, спостерігалась у 29 і 7% осіб через 4 та 8 год відповідно після вживання КР-АСК, а також не була зафіксована в жодного учасника групи звичайної АСК.

В рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом незадовільна відповідь на АСК відзначалась у 52,8% учасників групи КР-АСК та в 15,8% учасників групи звичайної АСК. Слід зауважити, що в цьому випробуванні критерій відповіді на АСК був дуже суворим: пригнічення продукції тромбоксану В2 на >99%, що, імовірно, зумовило виявлення незадовільної відповіді в усіх групах учасників.

Гірша відповідь на КР-АСК порівняно зі звичайною АСК зафіксована і в пацієнтів з есенційною тромбоцитемією. У цій підгрупі хворих доцільно застосовувати звичайну АСК 1 р/12 год.

Фармакокінетичні дослідження підтвердили, що звичайній АСК та АСК із модифікованим вивільненням притаманні достовірно менший час до досягнення максимальної концентрації, вища максимальна концентрація та площа під кривою «концентрація – час» порівняно з КР-АСК, що свідчить про гірші показники всмоктування й біодоступності останньої.

Надати абсолютно точну інформацію щодо відмінностей між звичайним і КР-АСК у профілактиці кардіоваскулярних подій неможливо, оскільки безпосередні порівняння цих форм у високоякісних масштабних дослідженнях не проводилися, однак існують опосередковані докази, що КР-АСК може бути менш ефективною за звичайну.

Метааналіз Rothwell і співавт. (2018) з'ясував, що здатність низьких доз АСК зменшувати частоту серцево-судинних подій знижується паралельно збільшенню маси тіла. Цю закономірність зафіксовано для всіх форм АСК, але для осіб із масою тіла \geq 70 кг зниження ефективності препарату було найвираженішим у випадку застосування КР-форм або форм із відтермінованим вивільненням. З огляду на високу частку дорослих із масою тіла >70 кг для первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярних катастроф слід надавати перевагу звичайній АСК замість КР-АСК.

Ушкодження травного тракту та ГІ-кровотечі на тлі прийому різних форм АСК

Наслідки вживання звичайної АСК та КР-АСК для СО шлунково-кишкового тракту порівнювали під час низки досліджень. З'ясувалося, що лікування КР-АСК забезпечує меншу частоту виявлених ендоскопічно ушкоджень, особливо у випадку вживання високих доз АСК. Відмінностей за частотою уражень СО шлунка після вживання звичайної та буферизованої АСК виявлено не було. При застосуванні 325 мг/добу протягом 7 днів АСК із модифікованим вивільненням на ліпідній основі забезпечувала меншу кількість уражень СО шлунка, ніж звичайна, однак для точного встановлення безпеки цієї форми необхідні триваліші дослідження.

Багатоцентрове дослідження типу «випадок – контроль», проведене Kelly та співавт. (1996), було присвячено порівнянню впливу звичайної АСК, КР-АСК і буферизованої АСК у дозах <325 мг/добу на частоту виникнення кровотеч із верхніх відділів травного тракту. Відносний ризик таких кровотеч склав 2,6 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,7-4,0), 2,7 (95% ДІ 1,4-5,3) та 3,1 (95% ДІ 1,3-7,6) відповідно, тобто виявився найменшим для звичайної АСК. Автори дійшли висновку, що за такої незначної відмінності в локальній ГІ-токсичності чіткі переваги КР-АСК відсутні.

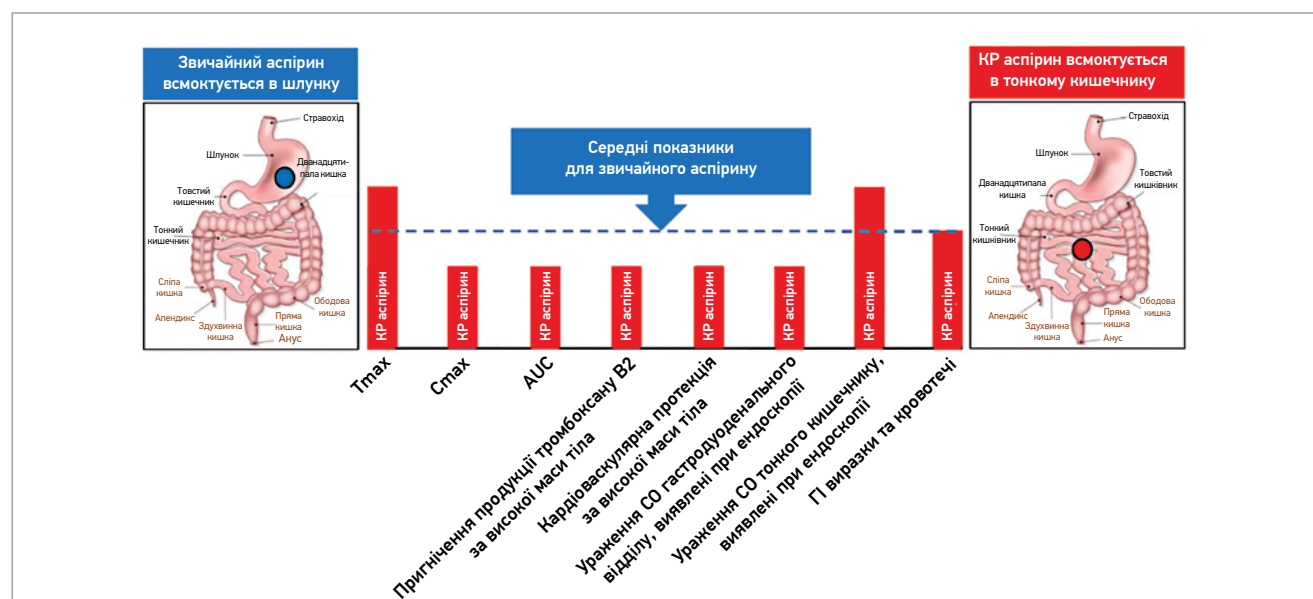


Рис. Фармакологічний профіль, клінічна ефективність та безпека КР-АСК порівняно зі звичайною (розчинною у шлунку) АСК

Примітка: висота гістограм має ілюстративний характер і демонструє середні показники, отримані в декількох дослідженнях.
 T_{max} – час до досягнення максимальної концентрації; C_{max} – максимальна концентрація; АUC – площа під кривою «концентрація – час».

Продовження на стор. .

B. Clerici, M. Cattaneo, Італія

Фармакологічна ефективність та гастроінтестинальна безпека різних форм ацетилсаліцилової кислоти для кардіоваскулярної профілактики

Продовження. Початок на стор. .

Аналогічні результати отримано і в іншому випробуванні, під час проведення якого оцінювали ризик кровотеч та перфорацій у верхніх відділах травного тракту (de Abajo et al., 2001). Для КР-АСК відносний ризик цих ускладнень склав 2,3 (95% ДІ 1,6-3,2), а для звичайної АСК – 1,9 (95% ДІ 1,6-2,3), причому результат не змінився після включення до аналізу винятково пацієнтів без попереднього анамнезу уражень верхніх відділів травної системи та стандартизації за вживанням препаратів для лікування виразки. В данському популяційному когортному дослідженні застосування КР-АСК також не забезпечувало зниження ризику ГІ-кровотеч. Автори лише одного випробування «випадок – контроль» стверджують, що КР-форми можуть бути безпечнішими за інші форми АСК, хоча жоден із препаратів не забезпечує повної відсутності ризику ускладнень виразки (Weil et al., 1995).

G. Rodríguez і співавт. (2001) узагальнили дані вищезазначених досліджень та 2 випробувань буферизованої АСК, а також розрахували відносний ризик тяжких ускладнень пептичної виразки (кровотечі, перфорації та інші ГІ-події, які спричиняли госпіталізацію чи візит до лікаря) для різних форм АСК. Для звичайної АСК цей ризик становив 2,6 (95% ДІ 2,3-2,9), для буферизованої – 5,3 (95% ДІ 3,0-9,2), а для КР-АСК – 2,4 (95% ДІ 1,9-2,9). Автори дійшли висновку, що форма АСК не чинить впливу чи має незначний вплив на профілактику ГІ-подій, а також висловили

гіпотезу, що несприятливі ГІ-наслідки є результатом системної, а не топічної дії препарату.

Цю гіпотезу підтвердили і результати інших досліджень. Так, виявлення уражень СО тонкого кишечника за допомогою капсульної ендоскопії показало, що такі ураження частіше виникають на тлі прийому КР-АСК, ніж інших форм. Водночас продемонстровано таке: хоча буферизовані форми АСК зменшують частоту виникнення уражень СО шлунка, вони не здатні запобігти розвитку пептичної виразки.

Отже, єдине джерело доказів меншої ГІ-токсичності КР-АСК – ендоскопічні дослідження, за яких виявлено меншу кількість уражень СО шлунка. Водночас КР-АСК частіше зумовлює ураження СО тонкого кишечника порівняно з іншими формами. Це свідчить про те, що АСК ушкоджує СО в ділянці всмоктування. Однак дослідження не змогли надати даних щодо клінічних переваг КР-АСК або буферизованої АСК, отже, причиною клінічно значущих ГІ-подій, у т. ч. кровотеч, є системні ефекти АСК, на які не впливає КР-покриття таблетки.

Застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) під час тривалого лікування АСК

Європейське товариство кардіологів рекомендує пацієнтам із високим ризиком ГІ-кровотеч, котрі потребують тривалого лікування АСК, застосовувати ІПП. Ці препарати є ефективними у зниженні

кількості клінічних подій з боку верхніх відділів травного тракту в пацієнтів, які отримують АСК у складі подвійної антитромбоцитарної терапії. Однак ризик лише зменшується, а не усувається повністю: через 180 днів застосування ІПП зменшують частку ГІ-кінцевих точок із 3,1 до 1,2%. Це приблизно відповідає показникам ефективності ІПП у хворих, котрі приймають АСК як єдиний антитромбоцитарний засіб. Окрім того, слід зауважити, що ключовим аспектом результативності ІПП є прихильність до їхнього тривалого застосування, а перерви в прийомі цих засобів асоціюються зі збільшеним ризиком несприятливих ГІ-наслідків і припиненням вживання АСК.

Альтернативою ІПП можуть бути антагоністи H₂-гістамінових рецепторів, хоча вони є менш ефективними в профілактиці ГІ-ускладнень.

ВИСНОВКИ

Всмоктування КР-АСК відтерміноване та не відбувається належним чином, що спричиняє менш ефективне інгібування функцій тромбоцитів, особливо в осіб із підвищеною масою тіла. Як свідчать метааналізи клінічних досліджень, гірші показники фармакологічної ефективності КР-АСК можуть мати значущий клінічний вплив, зменшуючи ефективність кардіоваскулярної профілактики в пацієнтів із масою тіла >70 кг. З іншого боку, відсутні докази того, що КР-АСК захищає від клінічно значущих ГІ-кровотеч і виразок. Відмінності в частоті виникнення асимптоматичних уражень СО шлунково-кишкового тракту, виявлених під час ендоскопічного обстеження, відображають дію препарату в місці всмоктування: після вживання звичайної АСК частіше виникають ураження СО шлунка, а після застосування КР-АСК – тонкого кишечника. Основні відмінності між звичайною АСК і КР-АСК представлено на рисунку.



КАРДІО АГНІЛ ФОРТЕ

тепер в програмі
«ДОСТУПНІ ЛІКИ»



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №30¹

Роздрібна ціна	49,00 грн.
Держава відшкодує	34,51 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	14,49 грн.



КАРДІОМАГНІЛ ФОРТЕ №100¹

Роздрібна ціна	164,15 грн.
Держава відшкодує	115,05 грн.
ПАЦІЄНТ ДОПЛАЧУЄ	49,10 грн.

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. Антиагрегантні властивості збільшують час кровотечі. Саліцилова кислота (активний метаболіт ацетилсаліцилової кислоти) чинить протизапальну дію, а також впливає на процеси дихання, стан кислотно-лужного балансу та слизову оболонку шлунка. Саліцилати стимулюють дихання, головним чином здійснюючи пряму дію на кістковий мозок. Саліцилати здійснюють непрямий вплив на слизову оболонку шлунка шляхом інгібування її вазодилататорних та цитопротекторних простагландинів та підвищують ризик виникнення виразок. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. **Противпоказання.** Препарат Кардіомагніл Форте протипоказаний при таких станах / захворюваннях: відома або підозрювана гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти, інших саліцилатів, нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) або до будь-якого компонента препарату, схильність до кровотеч (дефіцит вітаміну К, тромбоцитопенія, гемофілія), гострі пептичні виразки, ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)), печінкова недостатність тяжкого ступеня, серцева недостатність тяжкого ступеня, III триместр вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** № UA/10141/01/02. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина/Takeda GmbH Betriebsstätte Oranienburg, Germany. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». 1. НАКАЗ № 1495 від 21 серпня 2023 року «Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 10 серпня 2023 року».