23. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Медведев О.С. Фармакокинетика коэнзима Q_{10}. Бюл. экспер. биол. и мед. 2008; 146 (9).
24. Аронов Д.М. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q_{10}). Человек и лекарство. 2006; 14 (4): 223–9.
25. Singh RB, Kartikey K, Charu AS et al. Effect of taurine and coenzyme Q_{10} in patients with acute myocardial infarction. Adv Exp Med Biol 2003; 526: 41–8.
26. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fähmrich A. Coenzyme Q_{10} and antioxidants in acute myocardial infarction. Mol Aspects Med 1994; 15: 143–7.
27. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P et al. Effect of coenzyme Q_{10} administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. Eur Heart J 2007; 28 (18): 2249–55.
28. Крылов В.Н., Лукьянова Л.Д., Корягин А.С., Ястребова Е.В. Влияние убихинона-10 на энергетический обмен и пол в миокарде крыс при ишемии. Бюлл. эксперим. биолог. и мед. 2000; 130 (7): 35–8.
29. Черноморцева Е.С., Клявс Ю.П., Демин А.В. и др. Возможность фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции макролидами на модели реактивного вакулита. Материалы 74-й межвузовской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых. Молодежная наука и современность. 2009; 2: 122.
30. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. Рос. журн. иммунол. 2006; 96: 60–1.
31. Цепелев В.Ю., Демьянов А.В., Маяков А.И., Цыбульский И.В. Патогенетическая коррекция эндотелиальной дисфункции ацетилсалициловой кислотой. Материалы 74-й межвузовской итоговой научной конференции студентов и молодых ученых. Молодежная наука и современность. 2009; 2: 223.
32. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. Новый взгляд на коррекцию эндотелиальной дисфункции. Рос. журн. иммунол. 2006; 9: 60–1.
33. Иванова О.В., Рогозова А.Н., Балахонова Т.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1998; 38 (3): 37–41.
34. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения. Кардиология. 2000; 11: 24–7.
35. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 6.
36. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997; 30 (3): 325–33.
37. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (8828): 1111–5.
38. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атерогенеза. Кардиология. 2002; 4: 58–67.
39. Kastle T, Settle S, Mako T. Potentiation of nitric oxide mediated vascular relacsation by sc52608 superoxide dismutase mimic. Proc Soc Exp Biol Med 1995; 208: 170–7.
40. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦМС. М., 1995.
41. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена. Бюлл. эксперим. и мед. биол. Пущино. 1997; 124: 224–54.
42. Huertas JR, Martinez-Velasco E, Ibanez S et al. Virgin olive oil and coenzyme Q_{10} protect heart mitochondria from peroxidalive damage during aging. Biofactors 1999; 9: 337–43.

Индекс лекарственных препаратов:
Убидекаренон: Кудесан® (Аквион, ЗАО)

Преимущества кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты при длительной терапии ишемической болезни сердца

Е.Ю.Булахова, О.Ю.Кореннова, В.А.Козырева, С.Д.Курочкина, С.А.Муротова
МУЗ ГКБ №4, Омск

Введение

Первичная и вторичная профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является основным направлением современной кардиологии [1].

С позиции доказательной медицины у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза доказана эффективность антитромбоцитарных препаратов. При этом на протяжении многих десятилетий антиагрегантом первого ряда признана ацетилсалициловая кислота (АСК) [2].

АСК позволяет на 10–15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и не менее чем на 20% частоту нефатальных сердечно-сосудистых эпизодов у больных с высоким риском атеротромботических осложнений. АСК позволяет уменьшить частоту неблагоприятных исходов у больных стабильной и нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда с наличием и без наличия зубца *Q* на электрокардиограмме, после чрескожных коронарных вмешательств, операции коронарного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, а также с перемежающей хромотой атеросклеротического происхождения [3]. Доказано также, что антитромботический эффект малых доз АСК (50–100 мг/сут) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не уступает эффекту больших доз (650–1500 мг/сут). При использовании малых доз действие АСК на тромбоциты оптимально: при достаточной блокаде синтеза тромбоксана в наименьшей степени угнетается синтез простациклина и простагландина Е слизистой оболочкой желудка [4].

Таким образом, длительный прием АСК снижает частоту ССО и обладает способностью в большей или меньшей степени ингибировать синтез простагландинов, основными физиологическими эффектами которых в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) являются

стимуляция секреции защитных гидрокарбонатов и слизи, активация пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации и усиление кровотока в слизистой оболочке [5].

Необходимость длительного приема АСК для профилактики ССО предъявляет особые требования к безопасности и переносимости препарата. Один из возможных выходов – использование АСК в минимальной эффективной дозе, другой – использование кишечнорастворимой (КР) формы АСК. Преимущества КР-формы АСК связаны с тем, что таблетированная форма, имеющая КР-оболочку, обеспечивает растворение и всасывание препарата в тонком кишечнике, в условиях преобладания щелочной среды [6, 7].

Результаты исследований, посвященных безопасности разных лекарственных форм АСК, разделены на исследования с использованием эндоскопической и клинической оценки. При эндоскопической оценке определяется достоверно более низкая частота эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при применении КР-формы АСК по сравнению с обычной формой АСК [8–10].

Однако в исследованиях с клинической оценкой исходов со стороны ЖКТ при терапии с использованием КР-формы АСК в сравнении с обычной АСК статистически достоверных различий не выявлено [11, 12].

Необходимость длительного, а в большинстве случаев пожизненного приема препаратов АСК с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений требует дальнейшего изучения и поиска возможностей снижения гастродуоденальных осложнений.

Материалы и методы

Проведен анализ частоты развития побочных эффектов со стороны ЖКТ у больных ИБС, принимавших Аспирин® Кардио по 100 мг/сут или АСК по 125 мг/сут в течение 24 мес.

В исследование включали больных ИБС, соответствовавших следующим критериям:

- наличие документированной ИБС (на момент включения в исследование у всех пациентов подтверждено наличие стабильной стенокардии II–III функционального класса, по результатам нагрузочных проб);
- отсутствие приема препаратов АСК до включения в исследование;
- отсутствие эрозивно-язвенных поражений верхних отделов ЖКТ до включения в исследование.

Перед началом исследования все пациенты подписали письменное согласие на участие в нем.

При выявлении *Helicobacter pylori* до назначения препаратов АСК всем пациентам проводили эрадикационную терапию.

Все пациенты длительно страдали артериальной гипертензией. В качестве базовой терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, статины, нитраты при необходимости.

Пациентов в течение 1-го года наблюдения осматривали ежемесячно, в течение 2-го года – 1 раз в 3 мес. При опросе активно выявлялись симптомы диспепсии (дискомфорт или боли в эпигастральной области, изжога, чувство переполнения, раннее насыщение), при общем осмотре исключалась пальпаторная болезненность эпигастральной области.

Переносимость лечения препаратами АСК оценивали по динамике симптомов диспепсии через 6, 12 и 24 мес.

Контроль безопасности лечения препаратами АСК осуществляли с учетом данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). ЭГДС с проведением диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и суточное мониторирование pH-метрии верхних отделов ЖКТ проводили исходно всем пациентам до назначения препаратов АСК. Повторно ЭГДС проводили пациентам через 12 и 24 мес терапии, а также при выявлении выраженных симптомов диспепсии. Для первичной диагностики инфекции *Helicobacter pylori* и контроля эрадикации использовали быстрый уреазный тест и гистобактери-

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Параметры	Группа Аспирина® Кардио (n=50)	Группа АСК (n=50)
Возраст, годы	53,5 ± 4,5	54,5±3,5
Пол: мужчины	40	40
женщины	10	10
Индекс массы тела, кг/м^2	27,8 ± 1,5	28,1±1,3
Артериальная гипертензия	50	50
Инфаркт миокарда в анамнезе	50	50
Язвенная болезнь в анамнезе	16	17

Таблица 2. Результаты ЭФГДС и pH-метрии пациентов до назначения препаратов АСК

Показатель	Группа Аспирина® Кардио (n=50)		Группа АСК (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
Гипоацидность	9	18	11	22
Гиперацидность	31	62	28	56
Нормацидность	10	20	11	22
Эрозии или язвенные дефекты гастродуоденальной области по результатам ЭФГДС	0		0	
Наличие *Helicobacter pylori*	8	16	10	20

Рис. 1. Частота развития диспепсии на фоне приема АСК и Аспирина® Кардио.

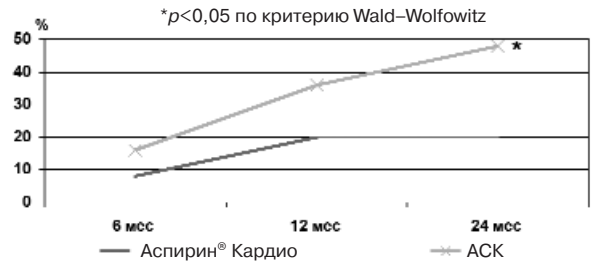


Рис. 2. Частота эрозивных поражений слизистой оболочки желудка на фоне приема АСК и Аспирина® Кардио.

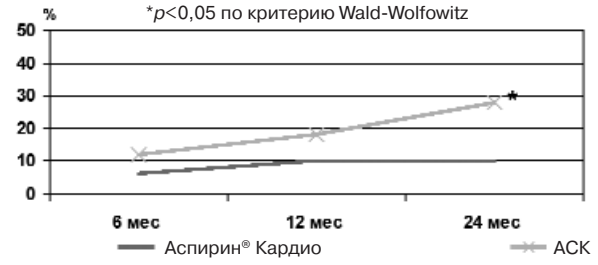
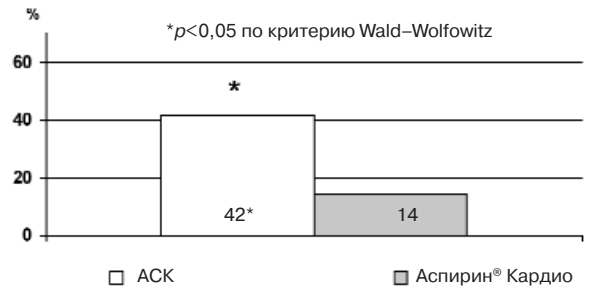


Рис. 3. Частота отмены препаратов АСК в связи с наличием побочных эффектов за период наблюдения.



оскопию гастробиоптатов. Оценку уреазной активности биоптата проводил врач-эндоскопист. Выделяли 3 степени инфицирования: выраженную, умеренную и слабую. Оценку эффективности антихеликобактерного лечения проводили через 4–6 нед после начала приема препаратов эрадикационной терапии.

Выявленные по результатам ЭГДС язвенные поражения классифицировались по ассоциации с *Helicobacter pylori*, локализации, а также размерам язвенного дефекта (малые – до 0,5 см в диаметре, средние – от 0,6 до 1,9 см, большие – 2,0–3,0 см и гигантские – более 3,0 см).

Полученные данные были обработаны с использованием программы Statistica 6. Статическую значимость различий между группами рассчитывали непараметрическими методами. Достоверными считали результаты статистических исследований при $p<0,05$, что соответствует значениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

В исследование были включены 100 пациентов с диагнозом ишемической болезни сердца – ИБС (80 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 41 года до 60 лет (средний возраст 53,5±4,5 года).

Пациенты были распределены на две одинаковые по численности и сопоставимые по возрасту и полу группы (табл. 1).

Наличие в анамнезе язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки отмечено у 33 (33%) включенных в исследование пациентов (у 16 пациентов из 1-й и у 17 из 2-й группы). В каждой из исследуемых групп отмечалось от 32 до 34% пациентов высокого риска развития гастропатии. Последние обострения язвенной болезни у всех пациентов отмечались более чем за 0,5–2 года до назначения препаратов АСК.

Симптомы диспепсии у пациентов до назначения препаратов АСК не выявлялись.

Результаты эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС), pH-метрии, а также наличия инфицированности *Helicobacter pylori* в сравниваемых группах до назначения препаратов АСК представлены в табл. 2. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по значению pH желудочного содержимого, около 60% больных в обеих группах имели гиперацидность.

Прием Аспирина® Кардио в сравнении с простой формой АСК за 6, 12 и 24 мес терапии сопровождался достоверно меньшей частотой выявления диспепсии (8 и 16%, 20 и 36% и 20 и 48% соответственно; $p=0,03$; рис. 1). Таким образом, выявлена лучшая переносимость Аспирина® Кардио, чем простой формы АСК.

В ходе исследования эрозивные поражения антрального отдела желудка также реже выявляли в группе Аспирина® Кардио. Так, эрозивные поражения антрального отдела желудка в группе Аспирина® Кардио через 6 мес терапии были выявлены в 6% случаев, в группе АСК – в 12%, через 12 мес – в 10 и 18% случаев соответственно, а через 24 мес – в 10 и 28% случаев (p<0,05; рис. 2).

По результатам ЭФГДС язвенные дефекты выявлены в 2 (4%) случаях у принимавших Апирин® Кардио через 6 мес терапии.

В группе АСК язвенные поражения отмечались чаще не во всех временных промежутках (через 6 мес терапии 4 случая – 8%, через 12 мес терапии добавилось еще 2 язвенных поражения антрального отдела желудка, к концу 24 мес терапии язвенные дефекты выявлены у 7 пациентов – 14%; p=0,03). Язвенные поражения антрального отдела желудка в группе АСК также были выявлены у пациентов с отягощенным язвенным анамнезом.

Выявленные эрозивно-язвенные поражения в группе Аспирина® Кардио и АСК не ассоциировались с инфекцией *Helicobacter pylori*. В обеих группах язвенные дефекты имели одиночный характер с локализацией в антральном отделе. В группе Аспирина® Кардио язвенные дефекты были малого размера (до 0,5 см), в группе АСК все язвенные дефекты были среднего размера (от 0,6 до 1,9 см).

При обнаружении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области пациентам отменяли препараты АСК и назначали ингибиторы протонной помпы до 4–6 нед в поддерживающей дозировке (омепразол 20 мг или рабепразол 10 мг).

Необходимость отмены Аспирина® Кардио в связи с выявлением эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной области отмечалась значимо реже, чем при применении простой формы АСК (в 14 и 42% случаев соответственно, p=0,02; рис. 3).

Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных исследований, в ходе которых установлено, что использование КР Аспирина® Кардио сопровождалось меньшим повреждением слизистой оболочки по сравнению с обычной формой АСК. В эндоскопических исследованиях выявлено достоверное преимущество КР Аспирина® Кардио [13, 14].

Таким образом, терапия Аспирином® Кардио 100 мг/сут в течение 24 мес, по данным ЭГДС, сопровождалась меньшим числом как эрозивных, так и язвенных поражений слизистой оболочки желудка, чем при лечении АСК. Использование препарата Аспирин® Кардио у пациентов с ИБС способствовало снижению числа гастродуоденальных осложнений при длительной терапии.

Выводы

В ходе исследования продемонстрировано наименьшее число развития симптомов диспепсии и эрозивно-язвенных поражений, в том числе у пациентов высокого риска гастропатии, при использовании Аспирина® Кардио 100 мг/сут в течение 24 мес в сравнении с простой формой АСК.

Использование препарата Аспирин® Кардио 100 мг/сут, учитывая лучшую переносимость и безопасность, можно более широко рекомендовать больным ИБС.

Литература

1. Карпов Ю.А. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека. 2004; 8 (86): 24–8.

2. Марцевич С.Ю., Якусевич В.В., Кутишенко Н.П. и др. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. 2008; с. 44.

3. Атеротромботическая терапия у больных стабильными прявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальное общество по атеротромбозу. 2009; с. 6–7.

4. Бокарева И.Н. Противотромбоцитарная терапия в клинической практике. Методические рекомендации. 2008; с. 8–9.

5. Ливзан М.А., Кореннова О.Ю., Алексеева С.В. Кислотозависимые заболевания пищеварительного тракта: принципы диагностики и лечения. 2008; с. 33.

6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Кардиоваск. тер. и проф. 2008; 6 (4): 25.

7. Рафальский В.В., Крикова А.В., Багликов А.Н. Особенности клинической фармакологии ацетилсалициловой кислоты как антитромботического препарата. Кардиоваск. тер. и проф. 2009; 7.

8. Cole H, Liew, Murray et al. Protection human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 187–93.

9. Wolf DB. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1109–14.

10. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991; 32: 77–83.

11. Sullivan JL. Gastric safety and enteric coating aspirin. Lancet 1997; 349: 431–2.

12. Takada M, Fukumoto K, Shibakawa M. Concomitant use of buffered and enteric-coating low-dose aspirin products and antisecretory drugs. J Clin Pharm Ther 2004; 29: 183–7.

13. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft f r Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003; 92: 501–21.

14. Kubler W, Darius H. Primare Pravention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. Z Kardiol 2005; 93: 66–73.

Индекс лекарственных препаратов:

Ацетилсалициловая кислота:
Аспирин® Кардио (Байер ХелсКэр АГ)