

## ASPIRIN: THE NEW LIFE OF THE OLD DRUG

E. K. ALEKHIN

*The mechanisms of aspirin's action, one of the world's most widely used drugs, are considered. Evolution of the drug's application is reviewed.*

**Рассмотрены механизмы действия одного из наиболее широко используемых в мировой медицине лекарственных средств – аспирина. Прослежена эволюция применения препарата.**

## АСПИРИН: НОВАЯ ЖИЗНЬ СТАРОГО ЛЕКАРСТВА

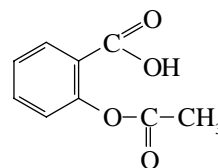
Е. К. АЛЕХИН

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

### ВВЕДЕНИЕ

Издавна при лихорадке использовали кору ивы, из которой в 1827 году был выделен гликозид салицин, ставший источником получения салициловой кислоты. В 1860 году осуществлен синтез этой кислоты и ее натриевой соли – салицилата натрия. Была установлена способность салицилата натрия снижать повышенную температуру тела и ослаблять симптомы воспаления у больных ревматизмом. С этой целью препарат иногда применяют и в наши дни.

В 1899 году в медицинскую практику вводится ацетилсалициловая кислота (АСК), хорошо известная под названием “аспирин”:



АСК, сохраняя лечебные свойства салицилата натрия, вызывает меньше побочных (нежелательных) эффектов, поэтому лучше переносится больными. И вот уже на протяжении века препарат является одним из самых применяемых лекарственных средств в мире. Его мировое производство исчисляется десятками тысяч тонн в год.

### ТРАДИЦИОННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Многие десятилетия считалось, что аспирину свойственны три основных эффекта: противовоспалительный, жаропонижающий и менее выраженный обезболивающий. Именно эта триада эффектов характеризует класс нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), куда кроме самого аспирина и других салицилатов входят известные препараты разной химической структуры (ортофен, индометацин, бутадиион и др.). К стероидным противовоспалительным средствам относятся препараты коры надпочечников, такие, как гидрокортизон, преднизолон.

Как же реализуются названные эффекты аспирина или, как говорят специалисты по исследованию лекарственных средств – фармакологи, каковы механизмы действия? Они сложны, взаимосвязаны и все еще недостаточно изучены [1, 2].

## Противовоспалительное действие

Наиболее отчетливо подавляется вторая, экссудативная фаза воспаления, характеризующаяся выходом жидкой части крови через сосудистую стенку, что приводит к отеку ткани. Аспирин уменьшает образование и влияние на сосуды медиаторов воспаления [3], таких, как гистамин, брадикинин, гиалуронидаза, простагландины. В результате снижается проницаемость сосудов и экссудация ослабляется. Салицилаты нарушают синтез АТФ, ухудшая энергетическое обеспечение воспалительного процесса (чувствительного к недостатку энергии), в частности миграции лейкоцитов. Стабилизирующее влияние на мембраны лизосом клеток препятствует освобождению агрессивных лизосомальных ферментов и тем самым ослабляет деструктивные явления в очаге воспаления. Интересно, что аспирин подавляет воспалительный отек конечностей экспериментальных животных при введении в латеральный желудочек мозга, что свидетельствует и о воздействии на центральные механизмы регуляции периферического воспаления.

И все же главная роль в реализации противовоспалительного эффекта аспирина, как и всех НПВС, отводится способности тормозить биосинтез одних из основных медиаторов воспаления – простагландинов (ПГ). Эти эндогенные биологически активные вещества являются продуктами превращения арахидоновой кислоты и образуются в различных клетках организма под воздействием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), которую блокирует аспирин. Арахидоновая кислота высвобождается из мембранных фосфолипидов с помощью фосфолипазы  $A_2$  (рис. 1).

Однако механизм ингибирования ЦОГ аспирином и другими НПВС неодинаков. Аспирин, ковалентно связываясь с остатком аминокислоты серина в молекуле фермента, ингибирует его необратимо. В результате возникают стерические препятствия присоединению субстрата (арахидоновой кислоты) к активному центру ЦОГ. В отличие от аспирина вольтарен, ибупрофен и другие НПВС связывают

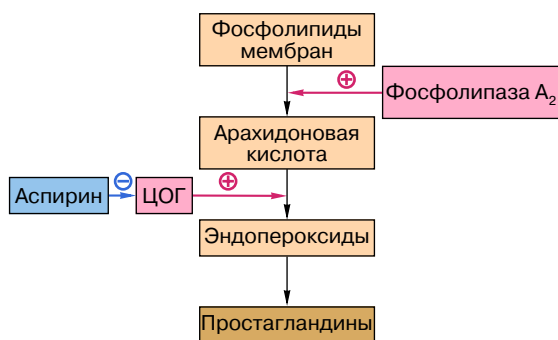


Рис. 1. Общая схема биосинтеза простагландинов

ЦОГ обратимо. В воспаленной ткани образуются преимущественно ПГЕ<sub>2</sub> и ПГГ<sub>2</sub>. Они действуют на сосудистую стенку сами и усиливают влияние других медиаторов воспаления: гистамина, брадикинина, серотонина.

Новые возможности в лекарственной регуляции воспаления открываются в связи с изучением медиаторов иммунитета – иммуноцитоккинов. Установлено, что аспирин ингибирует экспрессию гена фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ). Он среди других эффектов активизирует нейтрофилы и макрофаги, которые могут поддерживать воспаление. Имеются данные об ограничении продукции ИЛ-1, обладающего наряду с активацией макрофагов и нейтрофилов собственной провоспалительной способностью – индуцируют синтез белков острой фазы. Воздействуя на позднюю, пролиферативную стадию воспаления, аспирин угнетает образование гранулем (воспалительные разрастания соединительной ткани в виде узелка или бугорка), особенно характерных для ревматизма. Полагают, что это действие связано с устранением стимулирующего фибробласты влияния серотонина и брадикинина.

Как установлено в последнее время, существенный вклад в терапевтическое действие аспирина на воспаление вносит метаболит арахидоновой кислоты липоксин (ЛХ) А4 (тригидроэйкозотетраеновая кислота). Его генерируют разные типы клеток, в том числе активные участники воспалительного процесса нейтрофилы и макрофаги. Пусковым моментом в индукции синтеза (ЛХ) А4 является ацетилирование ЦОГ аспирином. Установлено, что липоксин регулируют клеточные реакции воспаления и иммунитета. Доказано, в частности, что липоксин резко тормозит освобождение ИЛ-8, который вызывает ускоренное созревание, хемотаксис, трансэндотелиальную миграцию, активацию нейтрофильных лейкоцитов, активизирует также макрофаги и Т-лимфоциты.

## Жаропонижающее действие

Жаропонижающее действие, по-видимому, также связано с торможением синтеза ПГ. НПВС, и аспирин в их числе, не влияют на нормальную или повышенную перегреванием (тепловой удар) температуру тела. Иные условия возникают при инфекционных заболеваниях. Эндогенные пирогены, в основном ИЛ-1, мобилизуются из лейкоцитов и повышают в центре терморегуляции, находящемся в гипоталамической области головного мозга, уровень ПГЕ<sub>2</sub>. В результате нарушается нормальное соотношение ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ , что изменяет активность нейронов терморегулирующих структур мозга. Следствием является возрастание теплопродукции и уменьшение теплоотдачи. Подавляя образование ПГЕ<sub>2</sub> и тем самым восстанавливая нормальную активность нейронов, аспирин уменьшает температуру тела. Снижение температуры происходит за счет

увеличения теплоотдачи в результате расширения сосудов кожи, которое наступает по команде из центра терморегуляции. В настоящее время, исходя из представлений о защитной роли повышения температуры, специально ее снижают редко. Обычно это достигается в результате воздействия на причинный фактор (наиболее частая ситуация – уничтожение возбудителя инфекционного процесса антибиотиками).

Однако детям жаропонижающие препараты назначают при температуре 38,5–39°C, нарушающей общее состояние организма, а детям с сердечно-сосудистой патологией и склонным к судорогам – при температуре 37,5–38°C. При этом учитывают, что у детей с вирусными инфекциями (грипп, острые респираторные инфекции, ветряная оспа) прием аспирина несет угрозу развития синдрома Рея, который характеризуется поражением головного мозга и печени и нередко приводит к смерти. Поэтому педиатры используют ибупрофен, напроксен и особенно часто парацетамол.

### Обезболивающее действие

Механизм обезболивающего (анальгетического) действия складывается из двух компонентов: периферического и центрального.

Известно, что ПГ (ПГЕ<sub>2</sub>, ПГF<sub>2α</sub>, ПGI<sub>2</sub>), обладая умеренной собственной способностью вызывать ощущение боли, значительно повышают чувствительность (сенситилизируют) окончания нервных волокон к различным воздействиям, в том числе к медиаторам воспаления – брадикинину, гистамину и др. Поэтому нарушение биосинтеза ПГ ведет к повышению порога болевой чувствительности, особенно при воспалении. Центральный компонент, возможно также связанный с угнетением синтеза ПГ, состоит в торможении проведения болевых импульсов по восходящим нервным путям преимущественно на уровне спинного мозга. По сравнению с другими НПВС обезболивающий эффект салицилатов выражен довольно слабо.

Изложенное делает понятным, что сочетание противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего свойств у одного препарата нельзя считать случайным, поскольку многогранно действие самих ПГ, влияние на образование которых является основным эффектом аспирина и других НПВС.

### АСПИРИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Применение аспирина при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, и в первую очередь при ишемической болезни сердца (ИБС), основано на его способности оказывать антитромботическое действие, выражающееся в предупреждении образования тромбов – тромбоза. Тромб, кровяной сгусток разной плотности, образующийся в сосудах, может затруднить или полностью перекрыть крово-

ток в сосуде, что ведет к нарушению кровоснабжения (ишемии) соответствующего органа или его части. В зависимости от степени ишемии, возможности компенсации дефицита кровоснабжения за счет соседних сосудов, важности органа последствия для организма могут быть различными вплоть до фатального инфаркта сердца или мозга. Тромб или его фрагмент могут оторваться, перемещаться током крови и закупорить другой сосуд (эмболия) с аналогичными последствиями.

Поэтому повышенная склонность к тромбообразованию играет исключительно важную роль в течении многих сердечно-сосудистых заболеваний. Столь же очевидна насущная потребность в антитромботических средствах. Различают три группы таких препаратов: фибринолитические, антикоагулянты и антитромбоцитарные, или антиагреганты. Фибринолитики предназначены только для растворения уже сформировавшегося тромба. Активно используют антикоагулянты, препараты, понижающие свертываемость крови. Но они требуют тщательного контроля свертываемости крови, так как могут вызывать при передозировке опасные кровотечения. Наиболее широкое применение получили антитромбоцитарные препараты, среди которых безусловный лидер – наш знакомый аспирин.

### Тромбоциты, эндотелий и тромбообразование

Образование тромба – результат сложного взаимодействия между компонентами сосудистой стенки, тромбоцитами и плазменными белками свертывающей и противосвертывающей систем крови [5]. Тромбоциты неспособны оседать на интактном эндотелии, который представляет собой слой уплотненных клеток, выстилающих изнутри стенки кровеносных и лимфатических сосудов. Но при нарушении целостности эндотелиального слоя они легко прилипают к субэндотелиальным структурам, особенно к коллагену (адгезия), что обеспечивается присутствием на мембранах тромбоцитов рецепторов гликопротеиновой природы. При этом тромбоциты высвобождают некоторые вещества, в том числе аденозиндифосфат (АДФ) и тромбоксан, которые являются мощными агрегантами. В результате образуется тесное скопление тромбоцитов с образованием между ними фибриногеновых мостиков (агрегация). Происходит дальнейшее высвобождение АДФ и тромбоксана, активирующих неактивные клетки, масса тромбоцитов нарастает (феномен снежного кома), возникает тромбоцитарный тромб. Из гранул тромбоцитов высвобождаются ферменты, сосудодобные пептиды, факторы свертывания крови, свертываемость крови возрастает, белки свертывающей системы пропитывают тромбоцитарный тромб, один из них – фибриноген трансформируется в фибрин, придающий тромбу плотность, формирование тромба завершается.

Двумя важнейшими участниками этих событий являются тромбоксан и простациклин (ПГ<sub>2</sub>), которые образуются из арахидоновой кислоты под влиянием ЦОГ, тромбоксан – в тромбоцитах, простациклин – в эндотелиальных клетках. Но эффекты их антагонистичны: простациклин расширяет сосуды и тормозит агрегацию тромбоцитов, тромбоксан действует противоположно (рис. 2). Названные эффекты реализуются через известный посредник (мессенджер) передачи сигналов внутрь клетки – цАМФ [6]. Простациклин повышает содержание цАМФ, который удерживает Ca<sup>2+</sup> в связанном состоянии, что и приводит к угнетению адгезии и агрегации тромбоцитов, а также к уменьшению высвобождения ими тромбоксана. Под влиянием тромбоксана, наоборот, уровень цАМФ в тромбоцитах падает.

Интактный эндотелий, продуцирующий простациклин, не привлекает тромбоциты. Есть и другие объяснения. Эндотелиальные клетки и тромбоциты имеют отрицательный заряд и взаимно отталкиваются. Синтезируемый эндотелиальными клетками так называемый эндотелийзависимый фактор расслабления, подобно простациклину, тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов. Наконец, на поверхности эндотелиальных клеток локализуется фермент АДФаза, разрушающий мощный активатор тромбоцитов АДФ (образующийся АМФ, напротив, ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов) [5]. При образовании дефекта в эндотелии (например, вследствие атеросклероза) обнаженные субэндотелиальные ткани, лишенные названных факторов, становятся притягательными для тромбоцитов.

### Аспирин как антитромботическое средство

Аспирин необратимо ацетилирует ЦОГ тромбоцитов, которые, будучи безъядерными, неспособны синтезировать новые молекулы этого фермента, как и других белков. В результате в тромбоцитах резко

подавляется образование метаболитов арахидоновой кислоты, в том числе и тромбоксана, в течение всего срока их жизни (до 10 дней). В необратимости ингибирования ЦОГ состоит принципиальное отличие аспирина от всех других НПВС, которые угнетают ЦОГ обратимо. Следовательно, их пришлось бы назначать значительно чаще, чем аспирин, что и неудобно, и чревато осложнениями.

Аспирин вызывает антитромботический эффект. Как же он достигается? В системе кровообращения аспирин циркулирует недолго, поэтому сравнительно мало влияет на ЦОГ сосудистой стенки, где продолжается синтез простациклина. К тому же эндотелиальные клетки в отличие от тромбоцитов способны синтезировать новые молекулы ЦОГ. Но преобладающее влияние на ЦОГ тромбоцитов обеспечивается применением небольших доз аспирина – порядка 50–325 мг в сутки однократно, что существенно меньше доз, используемых при воспалении (2,0–4,0 г в сутки), и, естественно, более безопасно. Аспирин обладает еще одним полезным свойством: являясь антагонистом витамина К, он тормозит в печени синтез свертывающего фактора тромбина – основного фактора свертывания крови.

Аспирин назначают на длительный срок при тромбозах, нарушениях мозгового кровообращения и особенно для предупреждения тромбозов и эмболических осложнений при ИБС и инфаркте миокарда. Аспирин незаменим для предупреждения тромбозов при операциях на сердце и сосудах. При неблагоприятном течении беременности нередко возникает гипертония, которая может переходить в преэклампсию (головная боль, расстройство зрения, отеки, судороги). В основе этих осложнений лежит гиперпродукция тромбоксана при дефиците простациклина. Избыток тромбоксана вызывает гиперагрегацию тромбоцитов и спазм сосудов. Поэтому профилактика преэклампсии с успехом проводится аспирином, особенно его лекарственными формами длительного действия.

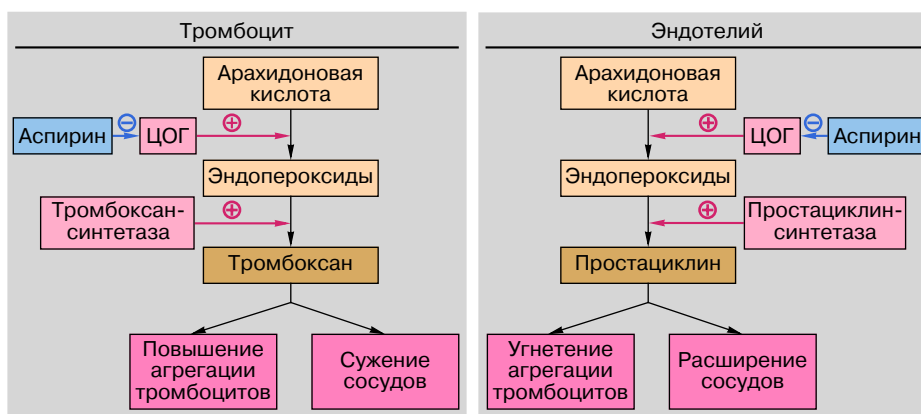


Рис. 2. Пути метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и место приложения действия аспирина

Исследования последнего времени раскрывают все новые стороны благотворного влияния аспирина при сердечно-сосудистой патологии. Известно, что важным повреждающим эндотелий фактором являются кислородные радикалы, образующиеся при перекисном окислении липидов, а также в активированных нейтрофилах и макрофагах. Установлено, что аспирин защищает эндотелий от такого повреждения, что связано с усилением синтеза цитопротективного протеина ферритина, который секвестрирует из цитозоля ионы железа, главного катализатора образования кислородных радикалов. Интересно, что другие НПВС этим свойством не обладают. Аспирин индуцирует образование синтазы NO и тем самым увеличивает продукцию NO, важнейшего фактора расширения сосудов и улучшения в них кровотока. Эти эффекты полезны при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. При атеросклерозе они удачно дополняют известную способность аспирина замедлять формирование атеросклеротических бляшек, защищая липопротеиды низкой плотности от окисления.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Аспирин широко используется для лечения не только ревматических заболеваний, но и при зубной и головной боли, мигрени, невралгиях и некоторых других патологических состояниях, сопровождающихся воспалением, болью и высокой температурой.

К сожалению, нарушением синтеза ПГ, которое лежит в основе терапевтического действия, обусловлены и основные нежелательные эффекты аспирина — образование язв желудка и токсическое влияние на почки. Причина в том, что при блокаде ЦОГ одновременно с угнетением синтеза “вредных” провоспалительных ПГ происходит уменьшение и “полезных” ПГ, в частности защищающих слизистую оболочку желудка от повреждающих факторов, и в первую очередь от вырабатываемой желудком соляной кислоты. Естественно, что эти осложнения воспринимались как неизбежные. Однако недавно в ходе углубленного изучения механизма действия аспирина установлено, что ЦОГ имеет две изоформы: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является структурным ферментом, осуществляющим синтез ПГ, регулирующих нормальные (физиологические) функции различных клеток, тогда как ЦОГ-2 активируется провоспалительными стимулами и образует ПГ, участвующие в развитии воспалительного процесса. Наглядный и далеко не единичный пример, когда лекарственный препарат выступает как инструмент исследования фундаментальных явлений.

Аспирин и аспириноподобные лекарства блокируют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1, что объясняет природу побочных явлений. Открытие изоформ ЦОГ составляет теоретическую основу для создания противовоспалительных препаратов принципиально нового типа — селективных блокаторов ЦОГ-2, а следова-

тельно, лишенных типичных для них тяжелых побочных эффектов. И такие вещества уже получены, они проходят клинические испытания [4].

В связи с недавним обнаружением антипролиферативного (препятствующего размножению клеток) действия на слизистую оболочку толстого кишечника интенсивно исследуется эффективность использования аспирина в лечении рака ободочной и прямой кишки [4], клетки которого экспрессируют ЦОГ-2. Исходя из участия воспалительного компонента в развитии болезни Альцгеймера (вариант быстрого развития слабоумия у пожилых) изучается целесообразность использования НПВС в ее лечении.

Учитывая, что наиболее частым побочным действием аспирина является повреждение слизистой оболочки желудка, понятно стремление свести его к минимуму. Повреждающее действие аспирина на желудок реализуется на двух уровнях: системном, о котором уже говорилось выше, и местном. Местный эффект заключается в прямом повреждающем действии на слизистую желудка, так как вещество, плохо растворяясь в воде и кислом содержимом желудка, осажается в складках слизистой оболочки.

Местнораздражающее действие, особенно при обычном приеме таблеток АСК, можно значительно ослабить, покрыв таблетки оболочкой, которая растворяется только в кишечнике. Сходным действием обладают микрокапсулированные таблетки. Правда, при этом абсорбция препарата задерживается, что, впрочем, для антиагрегатного эффекта значения не имеет. Быстрое и более выраженное действие при снижении риска повреждения желудка обеспечивают растворимые таблетки, в состав которых входят специальные вещества, повышающие растворимость АСК в воде. Но в желудке (рН 1,5–2,5) часть растворенного вещества может рекристаллизоваться. Чтобы этого не происходило, в состав таблеток включают вещества с буферными свойствами — натрия гидрокарбонат, натрия цитрат и др. Получены комплексные соединения АСК с хорошей водорастворимостью. Так, ацетилсалицилат лизина (препараты аспизол и ласпал) вводят внутривенно и внутримышечно. Весьма перспективны разрабатываемые трансдермальные формы АСК — в виде пластыря, апплицируемого на кожу. Такая лекарственная форма, по предварительным данным, обеспечивает не только длительное поступление препарата в системный кровоток и уменьшение побочного действия на желудок, но и относительно селективное ингибирование ЦОГ тромбоцитов при сохранении синтеза простагландина.

## ВМЕСТО ЗАКЛЮЧЕНИЯ

С внедрением в лечебную практику новых НПВС ныне используемые препараты, конечно, будут терять актуальность, но не аспирин с его уникальной сферой применения. Аспирин уверенно шагает в XXI век, во второй век служения медицине, рас-

крывая все новые грани своей биологической активности. Он заслуженно является лидером среди всех лекарственных препаратов. Ежегодно количество посвященных аспирину публикаций в мире исчисляется тысячами. История аспирина необычайно поучительна тем, как новые идеи и новые методические подходы позволяют получить весьма важные результаты при очень старом объекте исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: В 2 т. 13-е изд. Харьков: Торсинг, 1998. Т. 1. 506 с.
2. *Сигидин Я.А., Шварц Г.Я, Арзамасцев А.П., Либерман С.С.* Лекарственная терапия воспалительного процесса. М.: Медицина, 1988. 240 с.
3. *Абелев Г.И.* Воспаление // Соросовский Образовательный Журнал. 1996. № 10. С. 28–32.

4. *Насонов Е.Л., Лебедева О.В.* // Новости фармации и медицины. 1996. № 1. С. 3–8.

5. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* // Кардиология. 1996. Т. 36, № 1. С. 68–83.

6. *Филиппов П.П.* Как внешние сигналы передаются внутрь клетки // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 3. С. 28–34.

\* \* \*

Евгений Константинович Алехин, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, зав. кафедрой фармакологии Башкирского государственного медицинского университета. Область основных научных интересов – фармакология иммунитета. Автор более 180 научных работ и изобретений, трех монографий.