

ным ВЭМ, после использования препарата у больных ИБС достоверно увеличился.

Пробукол хорошо переносился больными, не давал серьезных побочных эффектов. У 2 человек через 1 мес после начала лечения появились диспепсические явления: легкая тошнота, боли в правом подреберье; у 2 больных наблюдался метеоризм. Эти явления исчезли без отмены препарата.

Таким образом, нами подтверждены гиполипидемические и клинические, а также уточнены антиоксидантные и гемореологические эффекты пробукола при длительном его приеме больными ИБС.

Несмотря на имеющийся опыт применения пробукола в кардиологии, механизмы его действия полностью не раскрыты. Антиоксидантные эффекты препарата у больных ИБС, очевидно, обусловлены его способностью легко встраиваться в окисленные ЛПНП, ингибируя их окислительную модификацию [11], а также могут реализовываться опосредованно, через активацию антиоксидантных ферментов [3]. В основе снижения уровня ХС ЛПВП, вероятно, также лежит антиоксидантное действие препарата: пробукол принимает на себя защитные функции перехватчика липидных радикалов, освобождая от этой деятельности другие антиоксиданты, такие, как ЛПВП. С этой точки зрения уменьшение содержания ХС ЛПВП под влиянием пробукола, по-видимому, не является неблагоприятным феноменом.

Существенное ингибирование СПОЛ при использовании антиоксиданта, вероятно, определяет

повышение толерантности к физической нагрузке и стабилизацию течения стенокардии.

Изменения показателей СПОЛ при лечении пробуколом коррелировали с динамикой реологических свойств крови. Этот факт может служить косвенным подтверждением участия СПОЛ в регуляции функционального состояния эритроцитов и тромбоцитов при ИБС.

Возможно и альтернативное предположение о прямом стабилизирующем влиянии пробукола на мембраны эритроцитов и тромбоцитов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Закирова А. Н. // Тер. арх. — 1996. — № 9. — С. 37—40.
2. Кухарчук В. В. // Там же. — № 12. — С. 5—7.
3. Ланкин В. З., Ревенко В. М., Тихазе А. К. и др. // Кардиология. — 1993. — № 9. — С. 41—43.
4. Лебедев А. В., Донецкая С. В., Негреску Е. В. // Биоантиоксиданты. — М., 1992. — С. 7—8.
5. Лупанов В. П., Лякишев А. А., Творогова М. Г. и др. // Кардиология. — 1993. — № 4. — С. 19—22.
6. Люсов В. А., Разумов В. Б., Редчиц Е. Г. // Там же. — 1996. — № 2. — С. 72—74.
7. Люсов В. А., Разумов В. Б., Редчиц Е. Г. // Там же. — 1987. — № 1. — С. 86—88.
8. Bidlack W. R., Tappel A. L. // Lipids. — 1973. — Vol. 8, N 4. — P. 203—207.
9. Deanfield J. E. // Research Trends, Clinical Issues and Challenges of Treating Atherosclerosis. — Rome, 1997. — P. 4.
10. Lilby P. // Ibid. — P. 6.
11. Mc Lean L. R., Haynian R. A. // Biochemistry. — 1989. — Vol. 28. — P. 321—327.
12. Selwyn A. P. // Research Trends, Clinical Issues and the Challenges of Treating Atherosclerosis. — Rome, 1997. — P. 8.

Поступила 28.05.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 615.273.03:616.155.2-008.1

Е. В. Кокурина, З. А. Суслина, Г. Л. Хромов, А. Б. Давыдов, В. И. Метелица, В. Г. Ионова, М. М. Танащян, Е. Г. Демина, Е. В. Бочкарева, В. Г. Белолипецкая, А. Д. Деев, Н. Г. Кучерявая, С. И. Зидра, Н. Н. Горин, Д. О. Румянцев

### АКСОЛОНГ — НОВАЯ БУККАЛЬНАЯ ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АНТИАГРЕГАНТА

ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, НИИ неврологии РАМН, Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники Минздрава РФ, ЦНИИ стоматологии Минздрава РФ, Москва

**Цель исследования.** Изучение переносимости, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик асколонга — новой буккальной формы аспирина, содержащей очень низкую дозу ацетилсалициловой кислоты (АСК) — 12,5 мг.

**Материалы и методы.** Исследование проведено среди 43 практически здоровых мужчин (определение переносимости препарата) и у 19 мужчин с наличием ИБС или цереброваскулярных заболеваний. У 10 больных антиагрегантная эффективность асколонга при разовом и регулярном (в течение 2 нед) назначении в дозе 12,5 мг изучалась в сравнении с плацебо, у 9 больных проводилось рандомизированное перекрестное изучение влияния асколонга и таблетированного отечественного аспирина в дозе 100 мг при курсовом их назначении в течение 2 нед. Агрегация тромбоцитов определялась в 1-й и 14-й дни каждого курса исходно, через 2, 4, 24 ч после приема препаратов.

**Результаты.** Показано, что асколонг, содержащий очень низкую дозу АСК, дает при разовом и регулярном приеме достоверный антиагрегантный эффект, хотя и менее выраженный, чем при приеме таблетированного аспирина. Определяли также профиль концентрации АСК в крови. Трансбуккальное поступление АСК в системное кровообращение приводит к замедлению ее метаболизма в менее активный метаболит — салициловую кислоту, благодаря чему микродоза АСК дает выраженный антиагрегантный эффект. Отмечена достаточно хорошая переносимость препарата.



**Заключение.** Таким образом, впервые создана буккальная пленочная форма аспирина, содержащая очень низкую дозу АСК, которая обладает достоверным антиагрегантным эффектом и является особенно перспективной для применения у лиц с наличием противопоказаний к приему аспирина внутрь.

Ключевые слова: асколонг, буккальная форма аспирина, ацетилсалициловая кислота, антиагрегантный препарат, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания.

*E. V. Kokurina, Z. A. Suslina, G. L. Khromov, A. B. Davydov, V. I. Metelitsa, V. G. Ionova, M. M. Tanashyan, E. G. Demina, E. V. Bochkareva, V. G. Belolipetskaya, A. D. Deev, N. G. Kucheryavaya, S. I. Zidra, N. N. Gorin, D. O. Rummyantsev*

#### ASCOLONG: A NEW BUCCAL DOSAGE FORM OF ACETYLSALICYLIC ACID TO BE USED AS ANTIAGGREGANT

**Aim.** Study of the tolerance and pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of ascolong, a new buccal dosage form of aspirin containing a very low dose of acetylsalicylic acid (ASA): 12.5 mg.

**Materials and Methods.** The study was carried out in 43 healthy men (assessment of the drug tolerance) and 19 male patients with coronary disease or cerebrovascular disorders. In 10 patients the antiaggregant efficacy of ascolong administered once or regularly (for 2 weeks) in a dose of 12.5 mg was compared with placebo, in 9 patients a random cross study of 2-week courses of ascolong and Russian aspirin tablets in a dose of 100 mg was carried out. Platelet aggregation was assessed on days 1 and 14 of each course before and 2, 4, and 24 h after the drug intake.

**Results.** Ascolong containing a very low dose of ASA exerts a reliable antiaggregant effect after a single and regular intake, although this effect is less manifest than after aspirin tablets. Profiles of ASA concentrations in the blood were studied. Transbuccal entry of ASA in systemic circulation decelerated its metabolism into a less active metabolite, salicylic acid, due to which fact the ASA microdose had an expressed antiaggregant effect. The drug was sufficiently well tolerated.

**Conclusion.** The new buccal film form of aspirin containing a very low dose of ASA possesses a good antiaggregant effect and is promising in subjects with contraindications to oral intake of aspirin.

Key words: ascolong, buccal dosage form of aspirin, acetylsalicylic acid, antiaggregant, coronary disease, cerebrovascular disease

Нарушение функциональной способности тромбоцитов крови имеет патогенетическое значение в возникновении тромбоэмболических осложнений при наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 8, 12]. С целью коррекции этого нарушения наиболее часто в настоящее время применяется аспирин — эффективный антиагрегантный препарат, традиционно используемый в таблетированной форме для приема внутрь. В ряде исследований показано, что малые и средние дозы (75—325 мг) ацетилсалициловой кислоты (АСК) могут быть с успехом применены для предупреждения и лечения ИБС и цереброваскулярных заболеваний [2, 3, 6, 10, 13].

Существующее многообразие лекарственных форм АСК для приема внутрь, к сожалению, не позволяет принципиально решить проблему ее побочных действий, прежде всего неблагоприятного влияния даже ее малых доз на желудочно-кишечный тракт [9].

Указанное обстоятельство послужило одной из предпосылок создания новой буккальной формы АСК для аппликации на десну — асколонга, который представляет собой биорастворимую сополимерную пластинку белого цвета, обладающую адгезивными свойствами. В одной пластинке асколонга содержится очень низкая доза АСК (12,5 мг), а также глюкоза и буферный компонент. Препарат прошел патентную экспертизу, в результате которой принято положительное решение о выдаче патента с приоритетом от 25 ноября 1995 г. В настоящее время по решению Фармкомитета Минздрава РФ проводится первая-вторая фаза его клинических испытаний.

Целью исследования явилось изучение переносимости, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик асколонга, предназначенного прежде всего для применения в качестве антиагреганта.

#### Материалы и методы

В исследование включили 62 человека (средний возраст  $54,5 \pm 4,7$  года), 43 из них были практически здоровы а у 19 — имелись цереброваскулярные заболевания или ИБС. При исходном обследовании у 85% этих больных выявлено повышение способности тромбоцитов крови к агрегации (48% и более). Все участники исследования не имели противопоказаний к назначению аспирина.

Исследование включало следующие этапы.

1. Изучение антиагрегантной эффективности асколонга по сравнению с плацебо у 10 больных ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями (1-я группа). За 10 дней перед включением в исследование отменяли все лекарственные препараты, за исключением коротко действующих нитратов. Показатели индуцируемой агрегации тромбоцитов определяли исходно (в 10 ч утра), через 2, 4, 24 ч после разовой аппликации плацебо и асколонга. Кровь для исследования брали через катетер из локтевой вены. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов крови использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 3 мкмоль/л. Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометре фирмы "Биала" (Россия). Перерыв между аппликациями плацебо и асколонга составлял 1—3 дня. После разовой аппликации асколонга проводили двухнедельный курс в дозе 12,5 мг 1 раз в день. На 14-й день курса повторно изучали антиагрегантную активность препарата по представленной схеме. У 9 больных этой группы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли концентрацию в крови АСК и ее основного метаболита — салициловой кислоты (СК) через 0,5—4 ч после аппликации асколонга.

2. Перекрестное рандомизированное изучение антиагрегантного эффекта разового и регулярного приема асколонга и таблетированного отечественного аспирина у 9 больных с сердечно-сосудистой патологией (2-я группа). Дозы препаратов: асколонг-12,5 мг 1 раз в день, таблетированный аспирин-100



Таблица 1

**Агрегация тромбоцитов исходно и в различные сроки после применения плацебо и асколонга**

Препараты	№ п/п	Время, ч	Агрегация тромбоцитов						
			в логарифмической шкале			в %			
			M	m	$p_u$	min	max	M	m
Плацебо (однократный прием; $n = 10$ )	1	исх.	4,31	0,10	—	35	99	77,5	6,5
	2	2	4,33	0,12	0,86	37	132	80,5	9,1
	3	4	4,11	0,13	0,06	31	108	65,5	8,4
	4	24	4,47	0,10	0,06	64	149	90,8	9,5
Асколонг: однократный прием ( $n = 10$ ) регулярный прием ( $n = 10$ ) $p$	5	исх.	4,40	0,10	—	57	158	86,0	9,9
	6	2	4,19	0,16	0,03	30	164	74,6	12,5
	7	4	3,97	0,16	0,0001	23	92	59,1	8,5
	8	24	4,15	0,15	0,01	27	107	69,0	8,4
	9	2	4,08	0,14	0,04	24	94	64,0	7,5
	10	4	3,94	0,12	0,0005	29	83	54,6	6,0
	11	24	4,09	0,08	0,04	44	88	6,1	4,9
	1—5		нд						
	2—6		<0,05						
	3—7		нд						
	4—8		<0,05						
2—9		<0,05							
3—10		нд							
4—11		<0,05							

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: нд — различия недостоверны;  $p_u$  — по сравнению с исходным уровнем.

мг 1 раз в день. Продолжительность каждого курса — 2 нед, перерыв между курсами — также 2 нед. В 1-й и 14-й дни курса лечения изучали антиагрегантную эффективность каждого из препаратов. У 4 человек в эти же сроки лечения определяли содержание АСК и ее основного метаболита СК через 0,5—4 ч, а также через 5 и 6 ч после приема асколонга и таблетированного аспирина.

3. Изучение переносимости асколонга было проведено у всех больных 1-й и 2-й групп: у 10 пациентов при однократном (в сравнении с плацебо) и регулярном его применении, у 9 больных при различных режимах назначения буккальной и таблетированной форм аспирина. Кроме того, переносимость асколонга изучали у 43 практически здоровых лиц при однократных аппликациях препарата. Регистрировали время рассасывания препарата, оценивали клиническое состояние пациента и влияние препарата на слизистую оболочку полости рта, которое определяли при осмотре ротовой полости, проводимом исходно и сразу после рассасывания пленок плацебо или асколонга. У 7 человек с периодонтитом аппликации асколонга проводили в течение 5—7 дней в дозе 12,5 мг 1 раз в день. После этого осуществляли специальное стоматологическое обследование, включавшее пробу Шиллера—Писарева (колориметрическая оценка интенсивности воспалительного процесса в слизистой оболочке после смазывания ее раствором Люголя), а также доплеровскую флоуметрию.

Статистический анализ выполняли с помощью системы статистического анализа для повторных измерений SAS (версия 6,04 — SA&SI, USA), дисперсионный анализ — с помощью PROC с GLM. Оценку ряда показателей осуществляли в логарифмической шкале.

**Результаты и обсуждение**

Время рассасывания пластинок асколонга у 62 испытуемых составило 15—180 мин (в среднем  $81,8 \pm 10,5$  мин). В табл. 1 представлены показатели агрегации тромбоцитов крови, проанализированные с использованием парного t-критерия в процентах и в логарифмической шкале по отношению к исходному уровню в различные сроки после аппликации плацебо и асколонга. Исход-

ные показатели агрегации тромбоцитов в крови пациентов, обследованных с интервалом 1—3 дня, хорошо воспроизводились. Применение плацебо значительно влияло на величину среднегруппового показателя способности тромбоцитов к агрегации в утренние часы, т. е. через 2 и 24 ч после его применения. Через 4 ч после аппликации плацебо, т. е. в середине дня, было отмечено выраженное, хотя и недостоверное, снижение указанного показателя, что может отражать колебания функциональной активности тромбоцитов в течение суток и требует дальнейшего изучения на более многочисленных группах обследуемых. После проведения разовой и регулярной аппликаций асколонга наблюдалось достоверное по сравнению с исходным уровнем и уровнем при использовании плацебо снижение агрегации тромбоцитов через 2 и 24 ч. Причем, по данным анализа с помощью парного t-критерия, через 4 ч после применения асколонга его антиагрегантное действие было статистически достоверным только по сравнению с исходным уровнем. А результаты дисперсионного анализа свидетельствуют о выраженном антиагрегационном действии препарата во все изученные сроки после его однократных и регулярных аппликаций по сравнению как с исходным уровнем, так и с уровнем при использовании плацебо ( $p < 0,05$ ). При этом показатели агрегации тромбоцитов на фоне разового и курсового применения асколонга существенно не различались.

Результаты сравнительного перекрестного рандомизированного изучения антиагрегантной ак-

Таблица 2

**Агрегация тромбоцитов после применения асколонга и таблетированного аспирина ( $n = 9$ )**

Препарат	№ п/п	Время, ч	Агрегация тромбоцитов						
			в логарифмической шкале			в %			
			M	m	$p_u$	min	max	M	m
Асколонг: однократный прием регулярный прием	1	исх.	3,99	0,11	—	28	98	56,7	6,4
	2	2	3,58	0,20	0,05	9	58	40,6	5,4
	3	4	3,48	0,29	0,02	9	108	44,3	11,2
	4	24	3,37	0,34	0,001	3	76	39,8	8,7
	5	2	3,42	0,22	0,05	12	78	36,3	7,3
	6	4	3,38	0,23	0,04	11	82	35,4	7,5
	7	24	3,61	0,12	0,32	21	63	39,2	4,8
Таблетированный аспирин: однократный прием регулярный прием $p$	8	исх.	4,07	0,21	—	13	114	66,9	9,9
	9	2	3,07	0,20	0,0001	8	62	25,6	5,5
	10	4	2,98	0,17	0,0001	10	50	22,3	4,4
	11	24	3,19	0,17	0,0001	10	48	27,2	4,3
	12	2	3,00	0,11	0,0001	13	28	20,9	2,2
	13	4	2,91	0,20	0,0001	10	38	20,9	4,3
	14	24	3,22	0,08	0,0004	16	31	25,4	1,8
	1—8		нд						
	2—9		<0,01						
	3—10		<0,01						
	4—11		<0,01						
	5—12		<0,01						
	6—13		<0,01						
	7—14		<0,01						



Таблица 3

Объединенные данные по агрегации тромбоцитов исходно и в различные сроки применения асколонга у 19 больных (1-я и 2-я группы)

Препарат	№ п/п	Время, ч	Агрегация тромбоцитов								
			в логарифмической шкале			в %					
			<i>M</i>	<i>m</i>	<i>p</i>	min	max	<i>M</i>	<i>m</i>		
Асколонг:											
однократный прием	1	исх.	3,99	0,11	—	28	98	56,7	6,4		
	2	2	3,58	0,20	0,05	9	58	40,6	5,4		
	3	4	3,48	0,29	0,02	9	108	44,3	11,2		
	4	24	3,37	0,34	0,001	3	76	39,8	8,7		
регулярный прием	5	2	3,42	0,22	0,05	12	78	36,3	7,3		
	6	4	3,38	0,23	0,04	11	82	35,4	7,5		
	7	24	3,61	0,12	0,32	21	63	39,2	4,8		
Таблетированный аспирин:											
однократный прием	8	исх.	4,07	0,21	—	13	114	66,9	9,9		
	9	2	3,07	0,20	0,0001	8	62	25,6	5,5		
	10	4	2,98	0,17	0,0001	10	50	22,3	4,4		
	11	24	3,19	0,17	0,0001	10	48	27,2	4,3		
регулярный прием	12	2	3,00	0,11	0,0001	13	28	20,9	2,2		
	13	4	2,91	0,20	0,0001	10	38	20,9	4,3		
	14	24	3,22	0,08	0,0004	16	31	25,4	1,8		
<i>p</i>	1—8		<0,01								
	2—9		<0,01								
	3—10		<0,01								
	4—11		<0,01								
	5—12		<0,01								
	6—13		<0,01								
	7—14		<0,01								

тивности обеих лекарственных форм АСК у одних и тех же 9 больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями представлены в табл. 2. Оба препарата вызывали достоверное снижение тромбоцитарной активности по сравнению с исходным уровнем. Однако эффективность таблетированной формы аспирина статистически значимо превосходила эффективность асколонга. При дисперсионном анализе нами была выявлена возможность обобщения данных, полученных в 1-й и 2-й группах больных (табл. 3), что позволило установить высокозначимое по сравнению с исходным уровнем антиагрегантное действие асколонга во все избранные интервалы времени после однократных и регулярных его аппликаций.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени остается неизвестным, какие параметры антиагрегантного эффекта АСК и других препаратов данной группы являются оптимальными в плане прогностической и клинической значимости, а также переносимости, что требует дальнейшего изучения.

В табл. 4 представлены концентрации АСК и СК, определенные при однократном и регулярном применении асколонга. В обоих случаях максимальная концентрация АСК достигалась через 1 ч, а СК — через 1—2 ч после аппликации препарата. К 4-му часу концентрация АСК и СК постепенно снижалась, причем через 4 ч после аппликации асколонга содержание АСК в крови существенно превышало ее минимальную терапев-

тическую концентрацию (в антиагрегантном отношении), которая, по данным литературы, составляет 10 нг/мл [11]. Через 0,5 и 1 ч после разовой аппликации асколонга концентрация АСК превышала концентрацию СК почти вдвое: это превышение, хотя и в менее выраженной степени, сохранялось и в последующие часы. Та же закономерность была отмечена при применении асколонга у 4 человек, прошедших перекрестное лечение асколонгом и аспирином (см. рисунок). Как при разовых, так и при регулярных аппликациях асколонга в отличие от приема таблетированного аспирина наблюдалось существенное преобладание концентрации АСК над содержанием СК в большинстве измерений. При приеме таблетированного аспирина, напротив, практически во все временные интервалы исследования концентрация СК была значительно выше, чем после аппликации асколонга, что соответствует данным других авторов, изучавших фармакокинетику таблетированного аспирина [8]. При разовом и регулярном приеме таблетированного аспирина невысокий уровень (100—300 нг/мл) АСК определялся не более 0,5—1 ч, затем в крови обнаруживались значительно более низкие, а при регулярном приеме — практически следовые концентрации препарата. Безусловный антиагрегантный эффект таблетированного аспирина в дозах от 75 до 125 мг, отмеченный в ряде профилактических исследований, связан с необратимостью даже непродолжительного воздействия АСК на циклооксигеназу тромбоцитов, период жизни которых составляет 7—10 дней. Относительно невысокие (55—85 нг/мл), но стабильные уровни АСК при регулярном применении асколонга регистрировались не менее 5 ч, что и определяет, по-видимому, антиагрегантную эффективность применения очень низких доз препарата.

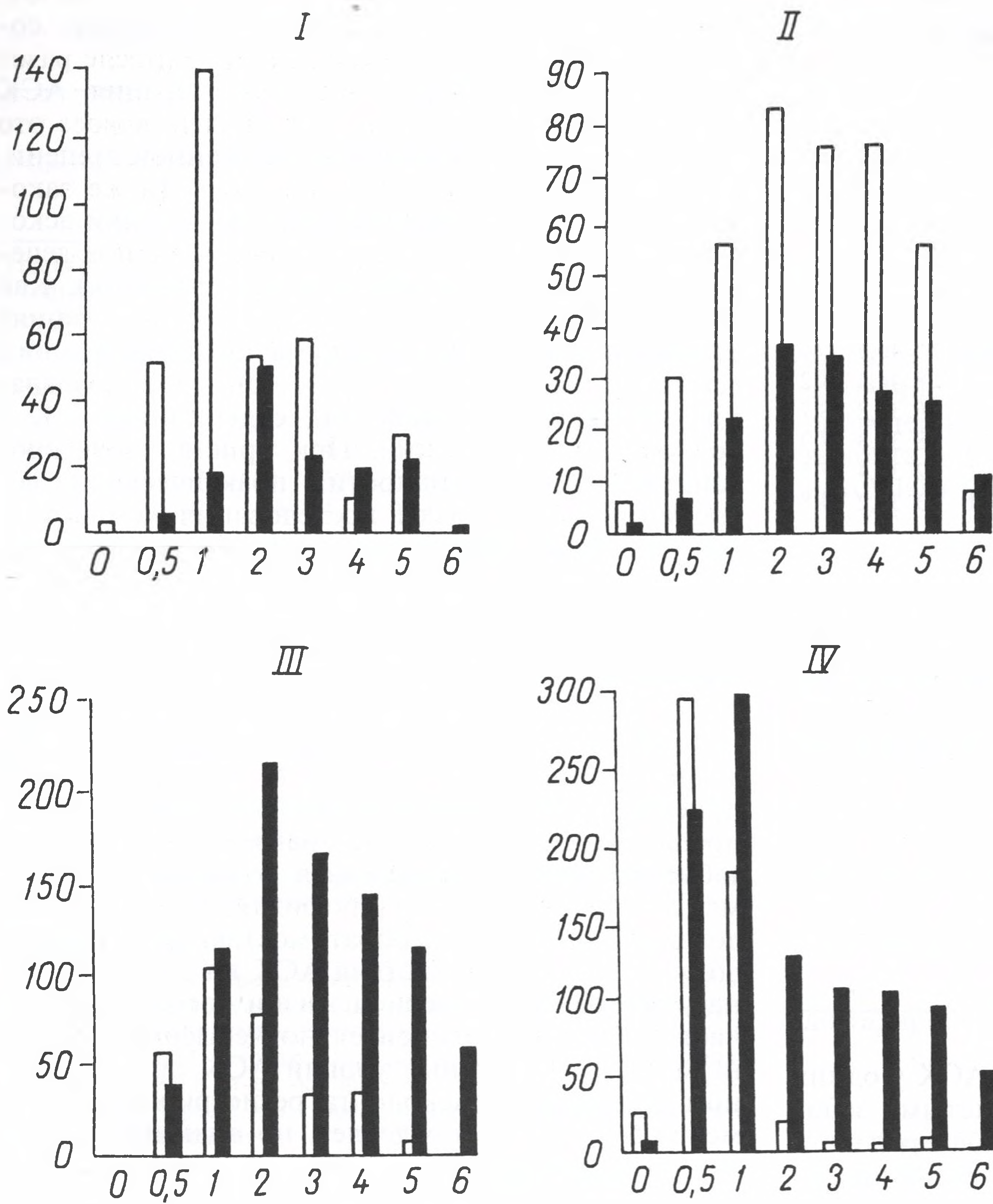
Представленные особенности метаболизма АСК, содержащейся в буккальной пластинке, на наш взгляд, обусловлены ее неинъекционным введением в системный кровоток, исключаяющим первичное прохождение АСК через желудочно-кишечный тракт и через печень, тогда как при приеме таблетированного аспирина в печени происходит активный гидролиз значительной части

Таблица 4

Концентрация АСК и СК при разовом и регулярном приеме асколонга

Режим приема асколонга	Срок, ч	<i>n</i>	Концентрация, нг/мл			
			АСК		СК	
			<i>M</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>m</i>
Однократный	0,5	13	27,7	5,5	14,5	3,3
	1,0	13	96,8	25,2	50,8	7,2
	2,0	13	52,5	6,7	49,5	5,6
	3,0	12	35,5	8,1	28,6	2,4
	4,0	12	23,0	6,2	15,6	1,9
Регулярный	0,5	11	25,2	3,9	15,6	3,0
	1,0	11	70,5	11,5	56,5	8,4
	2,0	13	66,7	19,8	56,2	6,5
	3,0	11	49,2	17,1	42,6	7,3
	4,0	13	39,3	21,7	26,9	10,0





Концентрация АСК и СК у 4 больных при приеме асколонга и таблетированного аспирина.

По оси ординат — концентрация АСК (белые столбики) и СК (черные столбики) в крови (в нг/мл); по оси абсцисс — время после приема препаратов (в ч). I — однократная аппликация асколонга; II — регулярное применение асколонга; III — однократный прием таблетированного аспирина; IV — регулярный прием таблетированного аспирина.

АСК с образованием СК, метаболита, обладающего меньшей антиагрегантной активностью, чем АСК [4, 7]. Это обстоятельство приводит к замедлению инактивации малой дозы АСК, содержащейся в асколонге, что определяет своеобразие терапевтического профиля этого препарата, которое заключается в длительном воздействии на тромбоциты крови и сосудистый эндотелий относительно невысоких концентраций АСК. Пролонгированное внутривенное введение невысоких доз АСК, по данным ряда исследователей [5], не только приводит к достаточно выраженному блокированию образования тромбоксана, оказывающего мощное агрегирующее и вазоконстрикторное действие, но и позволяет сохранить синтез простаглицина — активного антиагреганта и вазодилатора.

Сравнительное изучение переносимости плацебо и асколонга, проведенное в 1-й группе у 10 больных, позволило выявить при разовой аппликации асколонга сухость во рту у 2 человек, которая продолжалась и при регулярном применении препарата. Разовая аппликация плацебо вызвала у одного из этих больных ощущение инородного тела в ротовой полости. При изучении сравнительной переносимости асколонга и таблетиро-

ванного аспирина среди 9 больных 2-й группы у 2 больных было выявлено легкое пощипывание слизистой оболочки в месте аппликации асколонга при обоих режимах его применения. Курсовое лечение обоими препаратами не вызвало ни у одного из больных диспепсических явлений. Разовая аппликация асколонга 62 пациентам, включенным в исследование, сопровождалась легким местным дискомфортом (чаще всего легким пощипыванием, жжением десны) у 19,4% обследованных, у 9,7% — выявлено легкое покраснение слизистой оболочки, а у 4,8% пациентов зарегистрировано эрозивное изменение слизистой оболочки рта в области аппликации асколонга. Всего указанные побочные явления были отмечены при разовом применении асколонга у 24,1% обследованных, при регулярных аппликациях — у 21,0% из 19 обследованных. Побочные явления исчезали практически сразу после рассасывания пластинки.

Неожиданными оказались результаты ежедневных (в течение 5—7 дней) аппликаций асколонга, проведенных у 7 человек с наличием периодонтита. У таких больных препарат вызывал выраженное усиление микроциркуляции в десне (в среднем на 36% по сравнению с исходным уровнем).



Таким образом, асколонг — новая буккальная форма аспирина — имеет преимущества перед таблетированной формой аспирина. Асколонг, по-видимому, позволит существенно расширить контингент лиц, которым можно назначать АСК с профилактической или лечебной целью. Это прежде всего больные с широко распространенными в настоящее время желудочно-кишечными заболеваниями. Видимо, асколонг найдет применение в лечении больных с инсультом и нарушениями глотания, особенно в амбулаторных условиях. Кроме того, важно продолжить изучение фармакодинамических свойств асколонга, учитывая теоретически существующую возможность селективного ингибирования тромбоксана при сохранении синтеза сосудистого простаглицина.

Необходимы дальнейшие исследования по изучению действия асколонга у больных с периодонтитом.

Полученные данные показывают, что разработанная принципиально новая, перспективная лекарственная форма АСК, которая в случае успешного проведения клинических испытаний позволит существенно повысить эффективность и безопасность превентивных мероприятий в отношении основных сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Выводы

1. Асколонг — новая буккальная форма аспирина для аппликации на десну, содержащая очень низкую дозу ацетилсалициловой кислоты — АСК (12,5 мг), дает достоверный антиагрегантный эффект как при разовом, так и при регулярном применении.

2. При использовании асколонга поступление АСК в системное кровообращение осуществляется без первичного прохождения препарата через желудочно-кишечный тракт, что, по-видимому, является причиной замедления его перехода в менее активный метаболит — салициловую кислоту, благодаря чему микродоза АСК оказывает выраженное антиагрегантное действие.

3. Асколонг достаточно хорошо переносится при разовом и регулярном применении.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Балуда М. В., Деянов И. И., Тлепушук И. К. Физиология системы гемостаза. — М., 1995.
2. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М., 1996.
3. Суслина З. А., Высоцкая В. Г. // Клини. мед. — 1983. — № 9. — С. 51—58.
4. Burch J. W., Stanford N., Majerus P. W. // J. clin. Invest. — 1978. — Vol. 61. — P. 314—319.
5. Fitzgerald G. A. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1991. — Vol. 259. — P. 1043—1049.
6. Henckens C. H., Buring J. E., Sandercock P. et al. // Circulation. — 1989. — Vol. 80. — P. 749—759.
7. Higgs G. A., Henderson B., Vane S. R. // Proc. natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 1417—1420.
8. Levy G. // Brit. J. clin. Pharmacol. — 1980. — Vol. 10. — P. 285S—290S.
9. Naschitz S. E., Jemarun D., Odch M. et al. // Amer. J. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 85. — P. 408—411.
10. Nyman I., Larsson H., Wallentin L. et al. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 497—501.
11. Pedersen A. K., Fitzgerald G. A. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311, N 19. — P. 1206—1211.
12. Ross R. // Arteriosclerosis. — 1981. — Vol. 1. — P. 293—311.
13. The Dutch TIA Trial Study Group // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 325. — P. 1261—1266.

Поступила 09.06.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.342-002.44-022:579.835.12]-07

О. Н. Минушкин, Н. Ю. Васильева, Л. В. Кудрявцева

### ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С HELICOBACTER PYLORI, ВЫЯВЛЕННАЯ ВПЕРВЫЕ

Кафедра гастроэнтерологии учебно-научного Медицинского центра Управления делами Президента РФ

**Цель исследования.** Обобщение результатов анализа обследования пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), выявленной впервые, и пациентов, страдающих ЯБДПК различной давности, в двух основных аспектах: хеликобактерный (НР) статус пациентов, определявшийся гистологически, бактериологически, иммунологически и быстрым уреазным тестом, и клинические проявления, включая анализ факторов риска, способствующих развитию язвенной болезни.

**Материалы и методы.** Обследованы 2 группы больных ЯБДПК: 1-я — 23 человека с впервые выявленным заболеванием, 2-я (группа сравнения) — 43 человека с различной давностью заболевания. Проанализированы наследственная предрасположенность, наличие факторов риска (курение, прием алкоголя, прием нестероидных противовоспалительных препаратов), сопутствующие заболевания. Проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), рН-метрия, гистологическое, бактериологическое исследования, быстрый уреазный тест и определение уровня IgG антиНР.

**Результаты.** Уже на момент установления диагноза ЯБДПК более 95% больных инфицированы НР. У больных с впервые выявленной ЯБДПК меньшая интенсивность обсеменения слизистой оболочки НР ( $p < 0,05$ ). Наилучшие диагностические результаты были получены при сочетании гистологического исследования и быстрого уреазного теста. 74% больных с впервые выявленной ЯБДПК имеют рубцово-язвенную деформацию луковицы двенадцатиперстной кишки и, следовательно, дебют язвенной болезни был бессимптомным или малосимптомным.