ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 16, №4

2017



ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 615.2

ЗОЛОТОЙ ФОНД ФАРМАКОЛОГИИ (К 120-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ)

© Данилов А.И., Литвинов А.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Представить информацию об открытии и использовании в клинической практике ацетилсалициловой кислоты.

Методика. Проведен анализ отечественных и зарубежных источников информации. Освещены история открытия и область применения ацетилсалициловой кислоты, представлены выводы о роли в истории и значении в современной медицине.

Результаты. Ацетилсалициловая кислота открывает эру химиотерапевтических препаратов в качестве первого средства, изготовленного ранее в лабораторных, а затем в заводских условиях. Впервые она была получена из двух растений: белой ивы и таволги. Ее химическая формула почти полностью совпадает с исходным природным соединением – салицилом и лишь немного нуждалась в доработке. Ацетилсалициловая кислота необратимо ацетилирует гидроксильную группу в молекуле циклооксигеназы, которая катализирует биосинтез простагландинов и других эйкозаноидов. В настоящее время она широко используется как препарат с выраженными противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим эффектами, а также в качестве антиагрегантного средства в комплексной терапии при сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. Ацетилсалициловая кислота в настоящее время продолжает входить в число лекарственных препаратов, наиболее часто прописываемых врачами во всем мире. В России зарегистрировано более 100 различных лекарственных препаратов, в состав которых входит ацетилсалициловая кислота. Ацетилсалициловая кислота, как правило, хорошо переносится больными, но иногда ее применение сопровождается развитием нежелательных лекарственных реакций, частота и тяжесть которых в первую очередь связаны с дозой препарата. Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутричерепные кровоизлияния) осложнения и желудочно-кишечные кровотечения. С целью снижения рисков развития гастротоксичности следует использовать кишечнорастворимые и буферные формы ацетилсалициловой кислоты. Продажи ацетилсалициловой кислоты в мире значительно возросли в последние десятилетия XX в. и удерживают на сегодняшний день устойчивую позицию в связи с его широким применением в качестве одного из компонентов профилактического и лечебного средства при сердечно-сосудистой патологии в качестве «золотого стандарта» антитромботической терапии. Ее эффективность и безопасность подтверждены многочисленными контролируемыми исследованиями мирового уровня.

Ключевые слова: история открытия, клиническая эффективность, ацетилсалициловая кислота

THE GOLDEN FUND OF PHARMACOLOGY (TO THE 120TH ANNIVERSARY OF THE DISCOVERY OF ACETYLSALICYLIC ACID)

Danilov A.I., Litvinov A.V.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To provide information on opening and use in clinical practice of acetylsalicylic acid.

Methods. An analysis of domestic and foreign sources of information was carried out. History of the discovery and application of acetylsalicylic acid, the conclusions about the role of history and significance in modern medicine are highlighted.

Results. Acetylsalicylic acid opens the era of chemotherapy drugs as the first products manufactured at first in the laboratory and then in the factory. It was first derived from two plants: white willow and meadowsweet. Its chemical formula is almost identical to the original compound - salicylal and needed only a little work. Acetylsalicylic acid irreversibly acetilizes the hydroxyl group in the molecule

cyclooxygenase, which catalyzes the biosynthesis of prostaglandins and other eicosanoids. Currently, it is widely used as a drug with a pronounced anti-inflammatory, antipyretic and analgesic effects as well as antiplatelet agent in a complex therapy of cardiovascular pathology.

Conclusions. Acetylsalicylic acid currently continues to be among the drugs most often prescribed by physicians all over the world. In Russia, there are more than 100 different drugs, including acetylsalicylic acid. Acetylsalicylic acid is usually well tolerated, but sometimes its application is accompanied by the development of adverse drug reactions, frequency and severity of which are primarily associated with the dose of the drug. The greatest danger is cerebral (hemorrhagic stroke or intracranial hemorrhage) complications and gastrointestinal bleeding. To reduce the risk of development of gastrotoxicity enteric-coated and buffered forms of aspirin are used. Sales of acetylsalicylic acid in the world increased significantly in the last decade of the twentieth century and retain today a strong position with regard to its wide use as a component of a prophylactic and therapeutic agent in cardiovascular pathology as the gold standard of the antithrombotic therapy. Its efficacy and safety are confirmed by numerous controlled studies at the global level.

Keywords: history of discovery, clinical efficacy, acetylsalicylic acid

Введение

В настоящее время ацетилсалициловая кислота (АСК) широко используется как лекарственный препарат с выраженными противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим эффектами, а также в качестве антиагрегантного средства в комплексной терапии при сердечно-сосудистой патологии. Впервые АСК была извлечена из двух растений: белой ивы и таволги, а её химическая формула почти полностью совпадает с исходным природным соединением – салицилом и лишь немного нуждалась в доработке. Таким образом, АСК открыла эру химиотерапевтических препаратов в качестве первого средства, изготовленного в начале в лабораторных, а затем в заводских условиях, а история её открытия является ярким примером того, как лекарственное соединение было найдено человеком в результате его пристальных наблюдений за явлениями природы [1].

АСК необратимо ацетилирует гидроксильную группу в молекуле циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, который встречается в нескольких изоферментных формах (ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3) и катализирует биосинтез простагландинов и других эйкозаноидов. ЦОГ-1 – основная форма фермента, встречающаяся в большинстве клеток и определяющая физиологические функции простагландинов, включая контроль над локальной тканевой перфузией, гемостазом и защитой слизистых оболочек. ЦОГ-2 содержится в организме в незначительном количестве, но ее уровень резко возрастает под влиянием различных воспалительных и митогенных стимулов. ЦОГ-3 имеет значение при развитии болевого синдрома и лихорадки. Антитромбоцитарный эффект АСК связан с необратимым ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана А2 – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации [2].

История открытия

История применения салицилатов насчитывает многие сотни и даже тысячи лет и имеет тесную связь со всей культурой человеческой цивилизации. В древнеегипетских папирусах Эберса, датируемых 1534 г. до н.э., среди описания 877 лекарственных и растительных препаратов как важнейшее упоминается растение tjeret или salix, известное сегодня как ива, которое широко использовалось в качестве общетонизирующего средства. Гиппократ (460-377 гг. до н.э.) рекомендовал для лечения боли и жара сок, приготовленный из коры ивы. Активным веществом в этом соке, который действительно фактически ослабляет боль, как мы знаем сегодня, является салициловая кислота [1].

Ива является первым источникм АСК. К середине XVIII в. ее кора была широко известным народным средством для лечения простуды. Однако не только ива, но и таволга, тополь, осина, фиалка, календула богаты природными салицилатами – предшественниками АСК.

В 1757 г. английский священник Э. Стоун, заинтересовавшись чрезвычайной горечью коры ивы, сходной по вкусу с изготовляемой из коры хинного дерева хиной – редким и дорогим средством для лечения малярийной лихорадки, начал клинические наблюдения за ее применением. В последующем эти наблюдения нашли свое завершение в его письме от 25 апреля 1763 г. президенту Лондонского королевского общества, в котором, в частности, сообщалось: «В Англии произрастает дерево, кора которого, как я убедился на опыте, является сильно вяжущим средством

и очень эффективна для лечения лихорадки и других заболеваний, сопровождающихся периодическими приступами жара». Результаты своих исследований он доложил 2 июня того же года на заседании Королевского научного общества и обосновал использование настоя из ивовой коры при заболеваниях, сопровождающихся лихорадочными состояниями.

Спустя более чем полвека начались интенсивные исследования действующего начала ивовой коры. В 1829 г. французский фармацевт Пьер-Жозеф Леру получил из коры ивы кристаллическое вещество, которое он назвал салицилом (от латинского названия «salix»). В 1838-1839 гг. итальянский ученый Р. Пириа детально изучил салицил и установил, что это соединение является гликозидом. Окислив его ароматический фрагмент, он получил вещество, которое назвал салициловой кислотой [2].

В начале салицил получали промышленным путем из очищенной ивовой коры, являвшейся отходом на корзиночных производствах в Бельгии. Однако уже в 1874 г. в Дрездене была основана первая большая фабрика по производству синтетических салицилатов. Необходимо отметить, что во второй половине XIX в. Германия первенствовала в технологии синтеза органических соединений. Именно в это время там были созданы такие огромные предприятия, как фабрика Фридриха Байера в Вуппертале, ныне известная как компания Bayer. Основатель этой компании Фридрих Байер умер 6 мая 1880 г., не осознав, что его детищу суждено в будущем стать фармацевтическим гигантом [3].

В 1888 г. фирма Bayer, занимавшаяся производством анилиновых красителей, одной из первых включилась в процесс производства лекарственных средств. К 1891 г. в компании ввели различную номенклатуру изделий. Для их создания был организован отдел фармацевтики, куда вошли четыре сотрудника, каждому из которых было суждено сыграть в истории с аспирином особую роль. Профессор Генрих Дрезер возглавил исследовательский департамент фирмы, доктор Карл Дуйсберг с 1888 г. являлся его ассистентом. Молодые химики Феликс Хоффман и Артур Эйхенгрюн, принятые на работу с разницей в два года, работали под их началом.

Корпоративная легенда гласит о том, что отец Хоффмана страдал ревматизмом и одновременно имел проблемы с желудком, которые препятствовали приёму салициловой кислоты. Именно он и стал для своего сына объектом эксперимента. Заботливый сын-химик нашел в литературе данные об ацетилсалициловой кислоте, которая была синтезирована Шарлем Герхардтом в 1853 г. и вызывала меньшую кислотность. Однако процедура её получения была сложной и трудоёмкой, что заставило его отложить эксперименты. В какой-то мере эта история напоминает первые работы А. Флеминга по пенициллину, которые были им также заброшены [1].

Феликс Хоффман продолжал настойчиво искать средство лечения ревматизма своего отца. При этом его старшие коллеги в затею по синтезу АСК поначалу не верили и реальной пользы от работы не видели. В результате экспериментов с побочным продуктом одного из компонентов краски Хоффману удалось синтезировать устойчивую форму салицилового кислотного порошка. 10 августа 1897 г. он сообщил Дрезеру и Дуйсбергу о предварительных результатах получения им 100% химически чистой формы АСК, сырьём для получения которой служила кора дерева ивы.

Название «Аспирин» произошло от комбинации составляющих «а» от ацетила, и «spir» от названия растения «спирея», (известное как Spiraea ulmaria или таволга), источника салицина. Ещё одной версией происхождения названия было имя заступника всех страдающих головной болью Святого Аспиринуса. АСК оказалась более приятной на вкус и не оказывала раздражающего действия на слизистую оболочку желудка. Дата 6 марта 1899 г. стала официальным днем рождения нового препарата на основе АСК, когда компания Bayer зарегистрировала его в регистре торговых марок в Императорском патентном ведомстве в Берлине за номером 36433 под названием «Аспирин» [4].

Область применения

В первые годы АСК продавался в виде порошка, а с 1904 г. в форме таблеток в качестве противовоспалительного, жаропонижающего и анальгезирующего средства.

В 1983 г. появилось исследование, в котором было доказано важное свойство препарата: его использование при нестабильной стенокардии в 2 раза уменьшало риск развития инфаркта миокарда. Однако точный механизм этого действия долгое время был не ясен. Влияние АСК на тромбоциты было впервые описано в 1954 г. Бонамексом. После этого в 1967 г. Квик обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения. В 1971 г. английский фармаколог Джон Вейн продемонстрировал, что АСК подавляет синтез простагландинов и тромбоксанов. В 1976 г. была идентифицирована и выделена фармакологическая цель действия описываемого препарата – фермент циклооксигеназа. В 1982 г. Вейн разделил Нобелевскую премию по физиологии и

медицине с Бергстрёмом и Самуэльсоном «за открытия, касающиеся простагландинов и сходных биологически активных веществ» [5].

Эффективность АСК для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний была установлена для широкого диапазона доз – от 30-50 до 1500 мг/сут. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Показано, что однократный прием АСК в дозе 160 мг достаточен для практически полного подавления образования тромбоксана А2 в тромбоцитах и такой же эффект достигается через несколько дней при регулярном приеме 30-50 мг/сут (кумулятивное действие). Учитывая, что АСК ацетилирует ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана А2 она, по крайней мере в высоких дозах, может тормозить образование простациклина – природного антиагреганта и вазодилататора.
Однако данные клинических исследований не подтвердили значимого ослабления антитромботического эффекта при применении более высоких доз АСК. Следует отметить, что в отличие от тромбоксана А2, в синтезе которого основная роль принадлежит ЦОГ-1, в образовании простациклина принимают участие ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В связи с этим в малых дозах (30-100 мг) АСК, блокируя только ЦОГ-1, вызывает преимущественное снижение образования тромбоксана А2, в то время как уровень простациклина остается достаточно высоким благодаря сохранению активности ЦОГ-2. Тромбоциты представляют собой безъядерные клетки, которые не способны синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1 и отсутствие возможности ее ресинтеза приводит к тому, что блокада образования тромбоксана А2 под действием АСК сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов – в течение 7-10 дней, в то время как ее действие на синтез простациклина менее продолжительное и зависит от частоты приема препарата. Важно также отметить, что наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов осуществляется в системе портального кровообращения, поэтому антитромбоцитарный эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке. Именно с этим связана биохимическая селективность малых доз АСК, которая объясняет, почему при их применении больший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простациклина.

В последнее время было показано, что АСК обладает рядом эффектов, никак не связанных с синтезом простагландинов. По-видимому, она вмешивается в разные звенья патологической цепи воспаления. В действительности оказалось, что механизм действия АСК сложен и до конца не ясен. Свидетельством тому являются некоторые работы, авторы которых в разные годы получили первую премию за исследования ацетилсалициловой кислоты, учрежденную в 1995 г. фирмой Bayer в преддверии 100-летнего юбилея аспирина. Первая премия была присуждена П. Бозза, которая доказала, что АСК оказывает ингибирующее действие на процесс образования липидов в лейкоцитах человека. В 1996 г. премию получил Х. Энрике, показавший, что АСК приводит к выработке человеческим организмом неизвестных химических соединений, одно из которых затрудняет разрастание некоторых опухолевых клеток. В 1997 г. были присуждены две первых премии: П. Лоллу за выращивание кристалла циклооксигеназы для рентгеноструктурных исследований, что способствовало точному изучению механизма ингибирования процесса образования простагландинов и Й. Чену за представление статистических данных по предотвращению сердечных приступов у лиц, принимающих аспирин.

В последние годы в медицинской литературе часто употребляется термин «резистентность к АСК», хотя четко сформулированного определения указанного понятия в настоящее время не дано. С клинической точки зрения под резистентностью к АСК подразумевается развитие тромботических осложнений на фоне его регулярного приема. Среди возможных механизмов, способных влиять на клинический эффект АСК, рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена ЦОГ-1, образование тромбоксана А2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов, конкурентное взаимодействие с нестероидными противовоспалительными препаратами за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются АСК [6].

Согласно новым данным АСК способствует снижению риска онкопатологии, в частности рака молочной железы и толстой кишки [7]. АСК, как правило, хорошо переносится больными, но иногда ее применение сопровождается развитием нежелательных лекарственных реакций (5-8%), частота и тяжесть которых в первую очередь связаны с дозой препарата. Так, согласно результатам метаанализа 31 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, частота больших кровотечений составила: у принимавших низкие (30-81 мг/сут.) дозы АСК − менее 1%, средние (100-200 мг/сут.) – 1,56%, а высокие (283-1300 мг/сут.) – более 5%. Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутричерепные

кровоизлияния) осложнения и желудочно-кишечные кровотечения, однако данные осложнения достаточно редки.

Роль в истории

В начале XX в. аспирин стал популярен и в России, в том числе и при царском дворе. Члены царской семьи не знали, что для страдавшего гемофилией цесаревича Алексея препарат был смертельно опасен. Знавший это Григорий Распутин строго-настрого запретил давать новинку из Германии своему подопечному, чем и спас его от возможных осложнений его применения.

После окончания I Мировой войны АСК продолжила свое триумфальное шествие, находя новые сферы применения. Во время эпидемии «испанки» в Европе аспирин спас тысячи жизней. В 1950 г. этот препарат был увековечен в Книге рекордов Гиннесса как самое продаваемое обезболивающее средство в мире. Более того, аспирин находился в космосе на космическом корабле «Аполлон-11» и побывал даже на Луне во время легендарного полёта американских астронавтов 16-24 июля 1969 г.!

В 1993 г. фармацевтическая компания Bayer поддержала успешную экспедицию на высочайшую вершину мира гору Эверест, на практике доказав высокую эффективность АСК при головных болях и головокружениях при её покорении. К 100-летнему юбилею аспирин по-прежнему вызывал удивление и восхищение ученых, продолжающих исследовать его чудесные свойства. После доказанного анестетического действия и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний было замечено также действие против раковых клеток. Празднование дня рождения препарата прошло с должными торжествами: здание Bayer в Леверкузене было на время превращено в самую большую в мире упаковку аспирина − 120 метров в высоту и 65 − в ширину, что стало вторым достижением аспирина в Книге рекордов Гиннесса [1].

АСК в настоящее время продолжает входить в число первых 20 лекарственных препаратов, наиболее часто прописываемых врачами во всем мире. Россия располагает более 100 различными средствами, в состав которых входит АСК. Ее эффективность и безопасность подтверждены многочисленными контролируемыми исследованиями мирового уровня.

Продажи АСК в мире значительно возросли в последние десятилетия XX века и удерживают на сегодняшний день устойчивую позицию в связи с его широким применением в качестве одного из компонентов профилактического и лечебного средства при сердечно-сосудистой патологии в качестве «золотого стандарта» антитромботической терапии. Только в США более 50 млн человек принимают в течение года свыше 10 миллиардов таблеток ацетилсалициловой кислоты с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Заключение

История открытия АСК является ярким примером того, как лекарственное соединение было найдено человеком в результате его наблюдений над природой. В течение столетия химики компании Bayer, а также другие исследователи, предприняли многочисленные попытки изучения влияния изменений в строении производных салициловой кислоты на их активность для поиска соединения, имеющего превосходство над АСК. С этой целью они исследовали влияние длины цепи ацильной группы АСК, а также влияние встраивания в нее различных фрагментов. В результате проделанной работы было синтезировано такое необычное производное, как диаспирин – соединение, в котором два фрагмента ацетилсалициловой кислоты ковалентно объединены в одну молекулу. Соединения этого типа в литературе называют «twin-drugs» (от английских слов «twin» – близнец и «drug» – лекарство). Кроме того, ими были изучены различные соли АСК - кальциевая, натриевая, литиевая, а также лизинацетилсалицилат, которые были лучше растворимы в воде, чем сама АСК. Часть из перечисленных выше соединений вошли в медицинскую практику, но примечательно, что, ни одно из них никогда не пользовалось столь широкой популярностью как аспирин [1].

На сегодняшний день АСК входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения. В 1994 г. в мире было употреблено 11600 тонн аспирина, или около 30 лечебных доз на человека в год. Начиная с 1997 г., он становится самым продаваемым безрецептурным препаратом в мире. Годом позже мировое производство аспирина и его аналогов составило около 50 тысяч тонн или 100 млрд. таблеток! Если выложить их в линию, этого хватило бы на путь до Луны и обратно – тот путь, который проделали впервые в 1969 г. американские астронавты с этим чудесным препаратом на борту космического корабля. В 1986 г. королева Елизавета II, оценивая вклад Германии в развитие всего человечества, поставила открытие

аспирина в один ряд с достижениями в литературе, философии и музыке. Триумфальное шествие препарата «Аспирин» по странам и континентам продолжается.

Литература (references)

1. Литвинов А., Литвинова И. Лечебные практики, изменившие мир (золотой фонд мировой фармакологии). – См.: Смоленская городская типография, 2017. – 312 с. [Litvinov A., Litvinov I. *Lechebnyie praktiki, izmenivshie mir (zolotoy fond mirovoy farmakologii).* Therapeutic practice that changed the world (the Golden Fund of world pharmacology). – Smolensk: Smolensk city printing house, 2017. – 312 p. (in Russian)].
2. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность // Русский медицинский журнал. – 2012. – N20(25). – С. 1256-1263 [Laguta P.S., Karpov Y.A. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2012. – N20(25). – P. 1256-1263. (in Russian)].
3. Олимах И.В. Правда и миф об аспирине // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – N1(19). – С. 60-64 [Olimah I.V. *Meditsinskie tehnologii. Otsenka i vyibor*. Medical Technology. Evaluation and Selection. – 2015. – N1(19). – P. 60-64].
4. Hayden J., Queens Nurs J. Aspirin – a short review of its history, effects and uses // Queens Nurse Journal. – 1975. – N18(6). – P. 172-174.
5. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin. A historical and contemporary therapeutic overview // Circulation. – 2011. – V.123. – P. 768–778.
6. Vogel B., Baber U. Antiplatelet treatments: recent evidence from randomized controlled trials // Current Opinion in Cardiology. – 2017. – N32(4). P. 356-362.
7. Ma J., Cai Z., Wei H. i dr. The antitumor effect of aspirin: What we know and what we expect? Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2017. – V.95. – P. 656-661.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Литвинов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru