

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

А. А. КОРОЛЕВА, Ю. Л. ЖУРАВКОВ

Антитромбоцитарные препараты для предупреждения и лечения атеротромбоза

Методические рекомендации

Минск 2012

УДК 616.13/615.03-005.6/7(075.8)
ББК 54.102 я73
К 74

Рекомендовано Советом военно-медицинского факультета в УО «БГМУ» в качестве методических рекомендаций .06.2012 г., протокол №

Рецензент: доцент 2-й кафедры внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет, канд. мед. наук К. А. Чиж

Королева, А. А.

К 74 Антитромбоцитарные препараты для предупреждения и лечения атеротромбоза: метод. рекомендации /А. А. Королева, Ю. Л. Журавков. – Минск, 2012. – 32 с.

В методических рекомендациях изложены современные подходы к применению антитромбоцитарных препаратов для профилактики и лечения проявлений атеротромбоза, отдельно освещена проблема гастропротекции

Предназначены для студентов 4–6-го курсов военно-медицинского и лечебного факультетов, врачей всех специальностей.

УДК 616.13/615.03-005.6/7(075.8)
ББК 54.102 я73

ISBN 978-985-528-001-4

© Королева А.А., Журавков Ю.Л., 2012

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ESC - Европейское общество кардиологов

АД – артериальное давление

АДФ – аденозиндифосфат

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

др. - другие

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИПП – ингибиторы протонной помпы

МНО - международное нормализованное отношение

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ОКС – острый коронарный синдром

ц-АМФ – циклический аденозинмонофосфат

ВВЕДЕНИЕ

Основными причинами инвалидизации и смертности населения большинства стран мира являются атеротромботические осложнения - инфаркт миокарда и инфаркт мозга. Поэтому профилактика острых сосудистых событий является главной задачей, которую ставит перед собой врач, желающий увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Патогенез тромбообразования включает три основные точки для лекарственного воздействия: тромбоцитарное звено – действие антиагрегантов, свертывающая система – действие антикоагулянтов, фибрин – действие фибринолитиков. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, запускают коагуляционный каскад, являются источником активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромба и воспаления. По данным метаанализа 287 рандомизированных исследований по вторичной профилактике и 6 исследований по первичной профилактике назначение антиагрегантов позволяет снизить риск развития нефатального инфаркта миокарда, нефатального инфаркта мозга и других сосудистых заболеваний не менее чем на одну четверть, а сосудистой смерти – на 1/6.

История создания класса непосредственно связана с историей обнаружения антитромбоцитарных свойств ацетилсалициловой кислоты. Ацетилсалициловая кислота была открыта 6 марта 1899 г. немецким химиком Хоффманом, работавшим на предприятии «Bayer». День патентования нового лекарственного средства в Кайзеровском патентном ведомстве стал днем рождения аспирина. С годами исследователи раскрывали все новые грани его действия. Лишь через 50 лет после внедрения в практику аспирина в качестве анальгетического и противовоспалительного препарата были обнаружены его антиагрегационные свойства, позволившие исполь-

зовать его для предупреждения тромбозов. Предположение, что регулярный прием препарата может снизить риск развития инфаркта миокарда и, как следствие, смерти вследствие коронарных причин, высказано еще в 1950-х годах. В 1971г. Джон Вейн получил Нобелевскую премию за описание механизма действия аспирина.

Мы сочли уместным в начале методических рекомендаций напомнить читателю о некоторых патофизиологических процессах, происходящих при тромбообразовании, далее рассматриваются антитромбоцитарные препараты.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТЕРОТРОМБОЗА

Атеротромбоз – тромбообразование на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки, является основным патогенетическим механизмом ее роста и причиной развития осложнений атеросклероза. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбом (от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии).

Атеротромбоз – не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Пока сохранены покрывка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер (примером может быть стабильная стенокардия). Тромбообразование является причиной, как острых состояний, так и прогрессирования заболевания. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрывки дефект “прикрывается” тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Формирование на поверхности атеромы тромба создает условия для нестабильности кровотока. При драматическом нарастании тромба возникает окклюзия артерии, что может завершиться развитием инфаркта миокарда, инфаркта мозга, гангрены нижних конечностей. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса протекают одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада.

В соответствии с распространенной в настоящее время моделью (N. Mackman et al., 2007) в формировании внутрисосудистого тромба выделяют 4 этапа:

1. при разрыве (изъязвлении) атеросклеротической бляшки происходит повреждение эндотелия сосуда, высвобождающийся при этом тканевой фактор вступает в контакт с кровью. Тканевой фактор – это гликопротеин клеточной поверхности, который в больших количествах экспрессируется на поврежденных эндотелиальных клетках, а также в субэпителиальных структурах атеросклеротических бляшек. Он может вступать во взаимодействие с клетками крови как фиксируясь в этих структурах, так и высвобождаясь в циркуляцию из поврежденной бляшки в виде микрочастиц.

2. Взаимодействие тканевого фактора с VII фактором коагуляции является начальным этапом активации коагуляционного каскада (последовательно – VII, VIIa, X, IX, Xa, IX), что приводит к образованию в конечном итоге тромбина из протромбина. Тромбин, в свою очередь, стимулирует трансформацию фибриногена в фибрин. Образование нитей фибрина является необходимым компонентом формирования тромба. Тромбин также является мощным фактором активации, агрегации и адгезии тромбоцитов.

3. В тромбоцитах, располагающихся вблизи места повреждения эндотелия, начинаются процессы адгезии, активации и агрегации тромбоцитов под влиянием высвободившегося тромбина. В процессе активации тромбоцитов увеличивается в них содержание кальция, что индуцирует активность их сократительных белков, приводит к изменениям формы тромбоцитов с появлением отростков, к значительному повышению подвижности, к увеличению площади поверхности и к активации рецепторного аппарата. Эти изменения способствуют агрегации тромбоцитов (присоединению их друг к другу), их адгезии (присоединению к структурам поврежденной сосудистой стенки), привлечению новых тромбоцитов из циркуляции и формированию первичного тромбоцитарного тромба. Активация,

агрегация и адгезия тромбоцитов являются взаимно поддерживающимися процессами, в ходе которых тромбоциты высвобождают биологически активные субстанции, в еще большей степени усиливающие активность тромбоцитов, препятствующие лизису тромба (ингибитор активатора плазминогена – PAI-1), а также способствующие вазоконстрикции (тромбоксан A_2).

4. Образующиеся под действием тромбина фибриновые нити формируют сетевидную структуру, укрепляющую исходно рыхлый первичный тромбоцитарный тромб. Тромб не является свободно плавающим, прикреплен к участку, где имеется повреждение сосудистой стенки. Фрагменты тромба и тромбоцитарные агрегаты могут отделяться от основной его структуры и эмболизировать, стимулируя вазоконстрикцию и потенциально вызывая инфаркты вследствие окклюзии дистальных отделов микрососудистого русла.

В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются теоретически обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза. На рис. 1 представлен каскад активации тромбоцитов и точки приложения антитромбоцитарных препаратов.

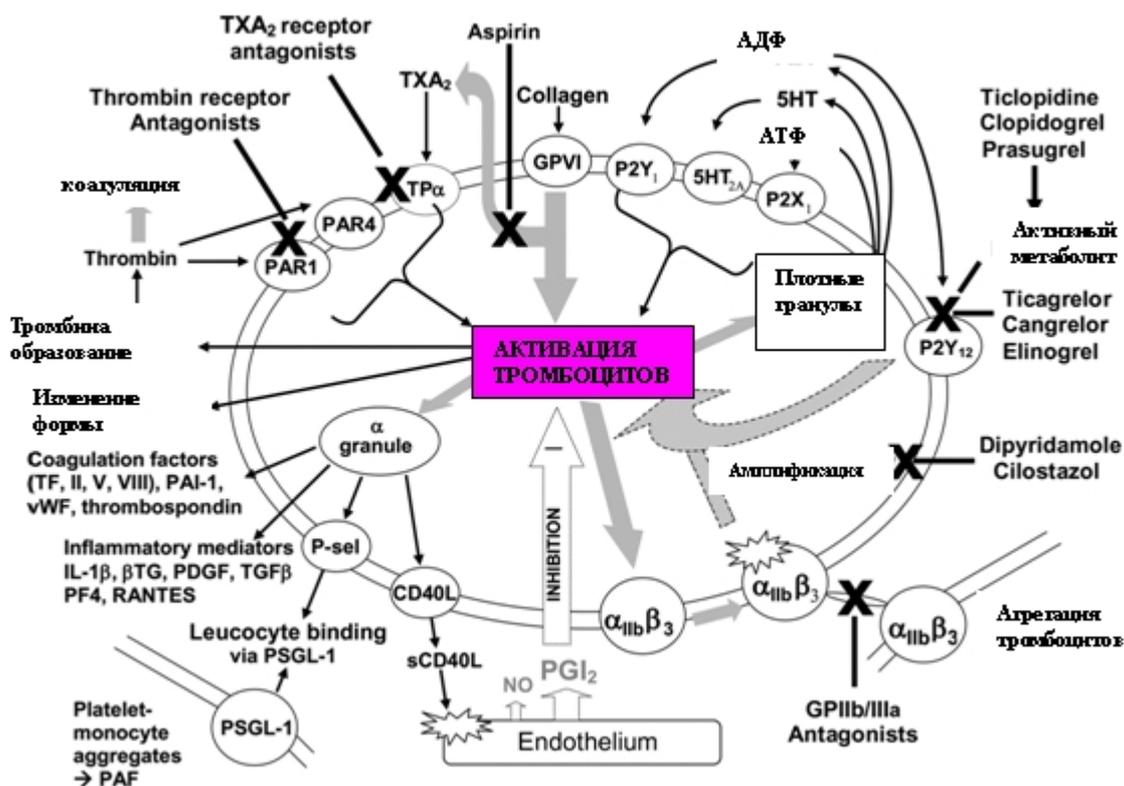


Рисунок 1. Механизмы активирования тромбоцитов и пути воздействия на них (по R.F.Storey)

АНТИАГРЕГАНТЫ, КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антиагреганты – лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счёт уменьшения функциональной активности тромбоцитов.

Существует около 20 препаратов, которые, действуя различным образом, подавляют агрегацию тромбоцитов. К основным антиагрегантным (рис.2) препаратам, доказавшим свою эффективность в рандомизированных клинических испытаниях и широко применяемым в клинической практике, относят ацетилсалициловую кислоту (аспирин), тиенопиридины, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Значительно реже в качестве антиагреганта используют дипиридамола.

Другие препараты, обладающие недостаточно выраженными антитромбоцитарными свойствами, не имеют зарегистрированных показаний к своему применению в качестве антиагрегантов.

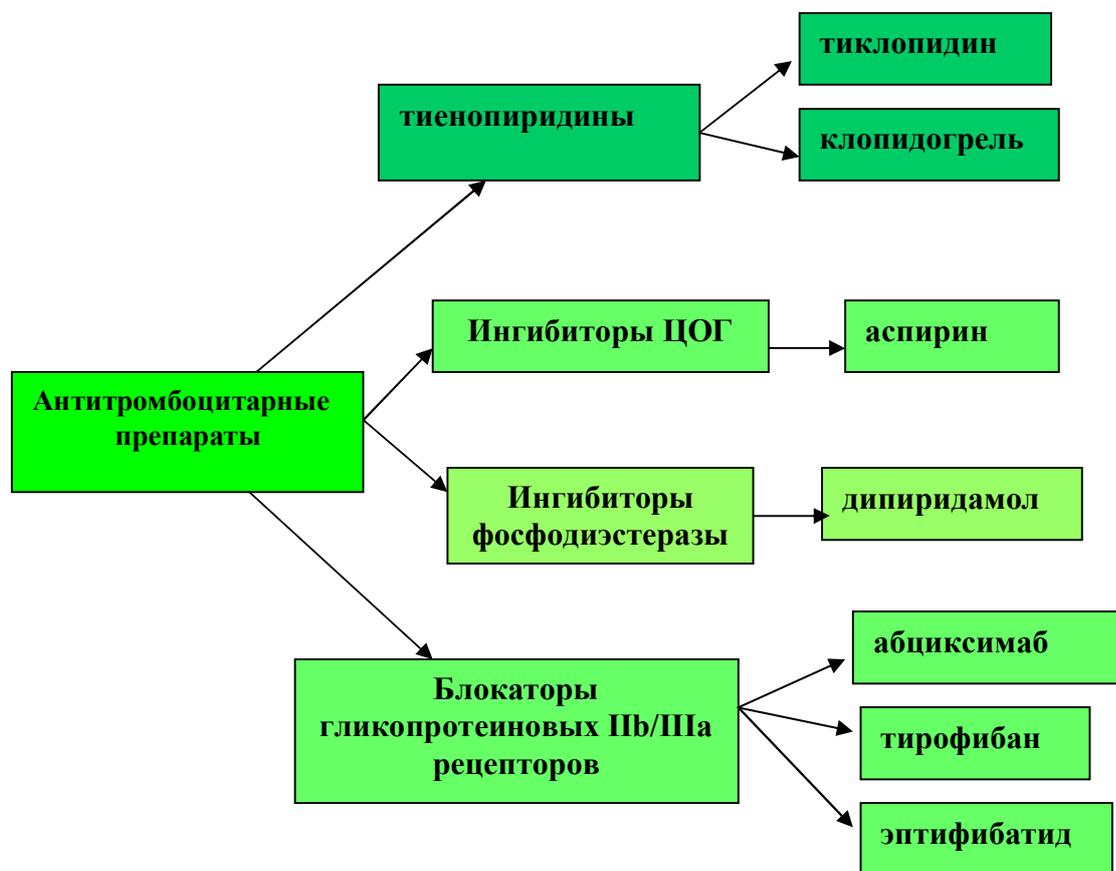


Рисунок 2. Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота наиболее часто применяется в клинической практике в качестве антиагреганта. Препарат необратимо ацетилирует фермент циклооксигеназу (простагландин-Н-синтетазу) в тромбоцитах. Следствием ингибирования ЦОГ-1 является угнетение функции фермента тромбоксансинтетазы, в результате, подавляется синтез тромбоксана (тромбоксана A_2) в тромбоцитах, а также синтез простагландина (простагландин I_2) в эндотелиальных клетках сосудов. Ацетилсалициловая кислота селективно и необратимо инактивирует ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах - циклооксигеназу (последняя отвечает за образование простагландина H_2 , предшественника тромбокса-

на A_2 , стимулятора агрегации тромбоцитов и мощного вазоконстриктора). Иными словами, ацетилсалициловая кислота конкурирует с арахидоновой кислотой за связывание с активными центрами фермента ЦОГ тромбоцитов и соответственно тормозит зависимую от этого фермента агрегацию тромбоцитов (рис.3). В низких дозах ацетилсалициловая кислота влияет преимущественно на изофермент ЦОГ - ЦОГ-1. В итоге тромбоциты теряют способность к ресинтезу белка, прекращают образовывать тромбоксан A_2 , а в клетках эндотелия происходит уменьшение синтеза простагландина I_2 , обладающего антиагрегационной активностью и вазодилатирующими свойствами. В клетках эндотелия, в отличие от тромбоцитов, присутствуют ядра, а значит, есть возможность для возобновления синтеза ЦОГ, прерванного после приёма ацетилсалициловой кислоты. Угнетение синтеза тромбоксана A_2 происходит на весь оставшийся период жизни тромбоцита. Следует отметить, что под влиянием аспирина механизмы активации тромбоцитов подавляются лишь частично и антитромбоцитарный эффект аспирина может быть нивелирован другими проагрегационными стимулами, например АДФ или тромбином.

Поскольку ежедневно происходит обновление пула тромбоцитов на 10% (период жизни клеток составляет 7-10 дней), то через 5-6 дней после однократного приёма ацетилсалициловой кислоты в крови будет около 50% нормально функционирующих тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота не влияет на длительность жизни тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота, наряду с профилактикой образования тромбов, повышает риск кровотечений. Этот эффект, как и антитромбоцитарный, является не локальным, а системным (то есть не зависит от пути введения препарата). Можно выделить, по крайней мере, два механизма, связанных с действием препарата на ЦОГ-1:

- подавление функции тромбоцитов (ингибирование синтеза тромбоксана A_2);
- нарушение цитопротекции в слизистой оболочке пищеварительного тракта (ингибирование синтеза простагландина E_2).

Первый эффект не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты, в то время как второй носит дозозависимый характер (при дозе ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг риск кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта увеличен в два раза).

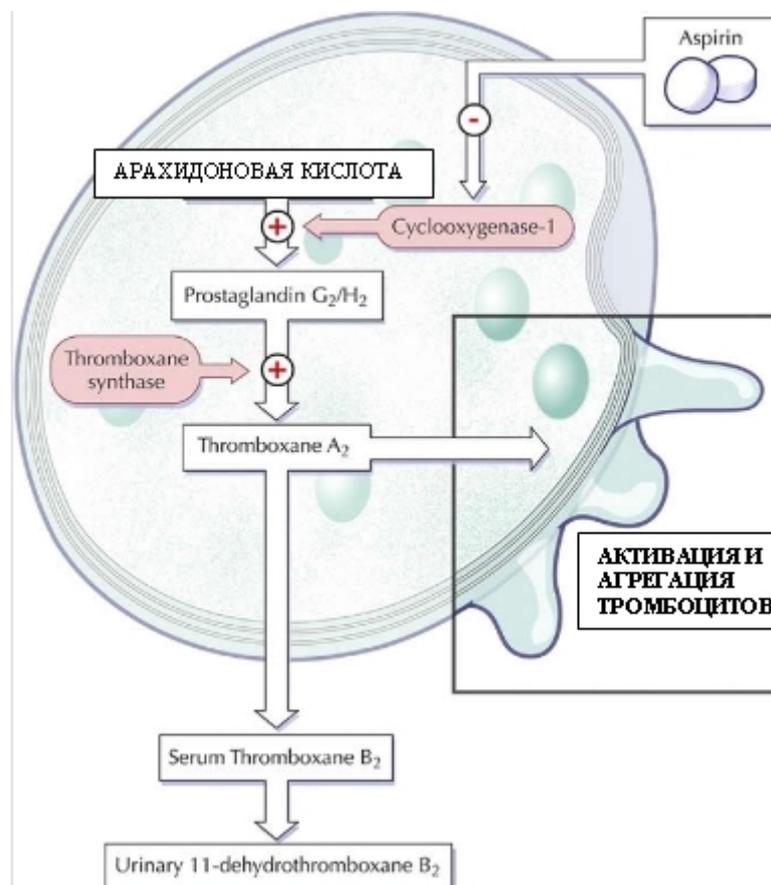


Рисунок 3. Механизм действия ацетилсалициловой кислоты

Показания к применению ацетилсалициловой кислоты:

- первичная профилактика инфаркта миокарда у больных, относимых к группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений;

- вторичная профилактика и лечение тромботических осложнений у больных с клиническими проявлениями атеросклероза (инфаркт миокарда, нестабильная и стабильная стенокардия; послеоперационный период после коронарного шунтирования, чрезкожной коронарной ангиопластики или пластики периферических артерий, в том числе со стентированием, ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака, периферический атеросклероз);
- фибрилляция предсердий у больных с при отсутствии факторов риска или наличии одного фактора среднего риска тромбоэмболических осложнений или у пациентов высокого риска при наличии противопоказаний для назначения варфарина;
- стеноз митрального клапана ревматической этиологии, если не назначены антикоагулянты непрямого действия;
- в комбинации с варфарином у больных с искусственными клапанами сердца.

Противопоказания к применению ацетилсалициловой кислоты:

- непереносимость ацетилсалициловой кислоты;
- эрозивно-язвенное поражение пищеварительного тракта в фазе обострения;
- продолжающееся кровотечение;
- геморрагический диатез;
- тяжёлое заболевание печени;
- кормление грудью;
- бронхиальная астма;
- тяжёлые аллергические реакции на другие НПВС.

Основные побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты:

- желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диспепсия);

- кровотечения (тяжёлые до 1-2% случаев);
- реже аллергические реакции, бронхоспазм, метаболический алкалоз, нарушение функции печени и почек, синдром Рея у детей, обострение подагры, учащение приступов вазоспастической стенокардии, головокружение, головную боль, сыпь, отёки и повышение АД.

Установлено, что при совместном применении ацетилсалициловой кислоты с антитромботическими лекарственными средствами, растениями, обладающими антитромбоцитарной активностью (чеснок, женьшень, гингко и др.), а также алкоголем, глюкокортикоидами, НПВС повышен риск кровотечений. Кроме того, сочетание ацетилсалициловой кислоты с глюкокортикоидами и НПВС увеличивает риск образования язв в пищеварительном тракте. Сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты и НПВС (в силу конкуренции за связывание с участком ЦОГ-1) может вызвать ослабление антитромбоцитарного действия ацетилсалициловой кислоты. Обсуждают вопросы ослабления антигипертензивных эффектов ряда лекарственных препаратов (в частности, ингибиторов АПФ), хотя клиническое значение такого взаимодействия нуждается в дальнейшем изучении.

Производные тиенопиридина проявляют свои антитромбоцитарные свойства путём подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой аденозиндифосфатом (АДФ). АДФ высвобождается из тромбоцитов в процессе их активации и взаимодействует с двумя типами рецепторов на поверхности самих же тромбоцитов: P2Y₁ и P2Y₁₂. Активация P2Y₁-рецепторов способствует изменениям формы тромбоцитов и активации гликопротеиновых ПВ/ППА рецепторов, активация P2Y₁₂-рецепторов поддерживает активность гликопротеиновых ПВ/ППА рецепторов и выражено стимулирует агрегацию тромбоцитов (рис. 4). Кроме этих эффектов АДФ

способствует быстрой активации внутрисосудистого тканевого фактора. В основе механизма действия препаратов лежит необратимая блокада рецепторов к АДФ типа P2Y₁₂ на мембране тромбоцитов (предполагают, что при первом прохождении тиенопиридинов через печень происходит образование активных метаболитов, которые при участии цитохрома Р-450 модифицируют этот тип рецепторов, при этом уменьшается количество мест связывания АДФ). К влиянию тиенопиридинов чувствительны только 60-70% рецепторов к АДФ. Препараты способны также подавлять агрегацию тромбоцитов, запускаемую коллагеном и тромбином. На метаболизм арахидоновой кислоты тиенопиридины не действуют. Начало действия тиенопиридинов отсроченное, что связано с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты. Биодоступность тиклопидина увеличивается на 20% после приёма пищи и снижается на 20% после назначения антацидов. На абсорбцию клопидогрела приём пищи и антацидов не влияет.

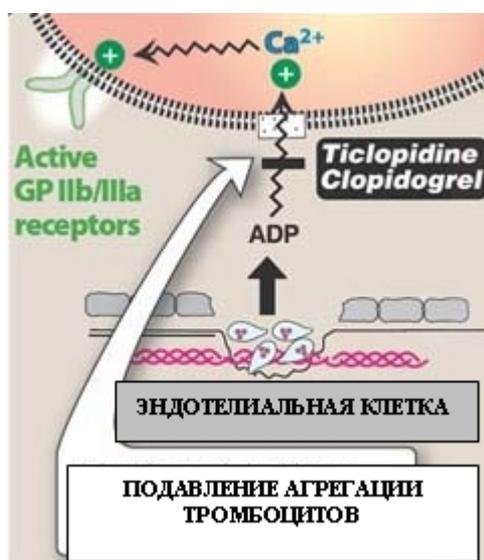


Рисунок 4. Механизм действия тиенопиридинов.

Тиклопидин относится к I поколению тиенопиридинов. В клинической практике используется более 20 лет. Несмотря на то, что антиагрегантный эффект тиклопидина сопоставим с таковым ацетилсалициловой

кислоты, а по некоторым данным (исследования CATS, TASS) превосходит его, данный препарат редко применяется для длительного лечения больных ИБС. Ограничения в его применении связаны с особенностями фармакокинетики, фармакодинамики (терапевтический эффект наступает медленно – через 3–5 суток после начала лечения и сохраняется в течение 10 суток после отмены препарата) и неблагоприятным профилем безопасности: желудочно-кишечные расстройства (диарея в 5–20% случаев), кожные высыпания (в 2–10% случаев), нейтропения, лейкопения в 2% случаев.

Из тиенопиридинов на сегодняшний день наибольшее распространение в клинической практике получил клопидогрел (*КЛОПИЛЕТ, CLOPILET, Sun Pharmaceutical Industries, Ltd*) – представитель II поколения тиенопиридинов, отличается от тиклопидина наличием дополнительной карбоксиметильной группы. В сравнении с тиклопидином клопидогрель гораздо лучше переносится, он также обеспечивает более выраженные преимущества в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (метанализ Bhatt D.L., 2002, Opie L.H., Gersh V.J., 2009). Выявлены плейотропные эффекты: увеличение образования оксида азота, уменьшение уровня С-реактивного белка, снижение экспрессии тканевого фактора, подавление образования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и др. (Iyengar S., Rabbany L.E., 2009). Клопидогрель быстро всасывается и превращается в активный метаболит с периодом полувыведения из плазмы равным 8 часам. При приеме внутрь однократно 75 мг действие на тромбоциты начинается через несколько часов, до достижения устойчивого ингибирования агрегации тромбоцитов необходимо принимать препарат в течение 3-7 дней. Скорость развития эффекта значительно увеличивается при использовании нагрузочных доз. Так, максимальное подавление агрегации тромбоцитов при применении клопидогреля в дозе 300 мг достига-

ется уже через 24-48 часов, а 600 мг – через 2 часа. Добавление 75 мг клопидогреля к аспирину при остром инфаркте миокарда предотвращает около 10 крупных сосудистых событий на 1000 леченных больных без увеличения риска кровотечений (мозговых, смертельных или требующих переливания препаратов крови) – даже у пожилых больных и у больных, подвергнутых тромболизису.

Показания к применению производных тиенопиридина (клопидогреля):

- вторичная профилактика тромботических осложнений у больных ИБС, ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте);
- профилактика тромботических осложнений у больных ИБС при проведении коронарной ангиопластики и стентировании коронарных артерий в сочетании с ацетилсалициловой кислотой – двойная антитромбоцитарная терапия (нагрузочная доза клопидогреля 600 мг, затем поддерживающая – 75 мг/сутки);
- в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема и с подъемом сегмента ST.

Противопоказания к применению производных тиенопиридина (клопидогреля):

- активное кровотечение;
- гиперчувствительность;
- геморрагический диатез;
- нейтропения, тромбоцитопения;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (в анамнезе);

- тяжёлая печёночная недостаточность.

За последние несколько лет активный поиск антитромбоцитарных средств, которые обладали бы более высокой скоростью начала действия и меньшей вариабельностью эффекта, привел к созданию новых препаратов, которые пока отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке, - прасугреля и тикагрелора. В таблице 1 приведены основные характеристики ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов.

Таблица 1. Основные характеристики ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов

	Клопидогрель	Прасугрель	Тикагрелор
Природа препарата	II генерация тиенопиридинов	III генерация тиенопиридинов	Первый представитель нового химического класса - циклопентилтриазолопиридинов
Механизм действия	Необратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ-рецепторов мембраны тромбоцитов	Необратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ-рецепторов мембраны тромбоцитов	Обратимый ингибитор P2Y ₁₂ АДФ-рецепторов мембраны тромбоцитов
Активное вещество препарат/ метаболиты	Лекарство неактивно, необходимо превращение в активные метаболиты	Лекарство неактивно, необходимо превращение в активные метаболиты	Является активным веществом, активны и метаболиты
Время достижения максимального ингибирования тромбоцитов или максимальной концентрации в плазме крови	После нагрузочной дозы 600 мг максимальная концентрация достигается за 1 час, максимальное ингибирование тромбоцитов через 2-3 часа	После нагрузочной дозы 60 мг максимальное 60-70% ингибирование тромбоцитов через 2-4 часа	После нагрузочной дозы 180 мг максимальная концентрация и максимальное ингибирование тромбоцитов через 1-3 часа

В Рекомендации ESC по ведению больных ОКС без подъема сегмента ST 2011 года введены в качестве антитромбоцитарной терапии:

Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сутки пациентам с умеренным или высоким риском ишемических событий);

Прасугрель (60 мг нагрузочная доза, 10 мг ежедневная) пациентам, ранее не получавшим P2Y₁₂-рецепторов, у которых известна коронарная анатомия и предполагается ЧКВ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы - Дипиридамо́л – производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами, традиционно упоминается в качестве антиагрегантного препарата. Механизм действия препарата: ингибирует фосфодиэстеразу и повышает содержание ц-АМФ в тромбоцитах, кроме того, стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает образование тромбксана А₂. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Период полувыведения препарата 10 часов, поэтому назначается дважды в день в дозе 150-800 мг/сутки. Нет доказательств того, что дипиридамо́л в виде монотерапии или в сочетании с другими антиагрегантами снижает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002). Только в исследованиях European Stroke Prevention Study-2, European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial была показана эффективность комбинации дипиридамо́ла (форма с модифицированным высвобождением, 200 мг 2 раза в день) и малых доз аспирина у больных с ишемическим некардиоэмболическим инсультом или преходящим нарушением мозгового кровообращения. Но нет доказательств, что монотерапия дипиридамо́лом превосходит ацетилсалициловую кислоту. Исследований, показавших эффективность препарата у больных ИБС нет, более того он может вызывать «синдром обкрадывания» у пациентов с развитой коллатеральной сетью.

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов вызывают торможение конечного этапа агрегации тромбоцитов, а именно процесса построения тромбоцитарного тромба посредством образования мостиков между соседними активированными тромбоцитами. Препараты блокируют участок взаимодействия активированных гликопротеинов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов с фибриногеном, фактором фон Виллебранда и другими адгезивными молекулами.

Абциксимаб стал первым представителем группы блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, применённым в терапевтических целях у больных ОКС. Препарат изготовлен на основе моноклональных антител к IIb/IIIa гликопротеинам мембраны тромбоцитов. Абциксимаб обладает сродством не только к гликопротеиновым IIb/IIIa рецепторам на мембране тромбоцитов ($\alpha\text{IIb}\beta_3$), но и к рецепторам к витронектину на поверхности эндотелия ($\alpha\text{V}\beta_3$) и рецепторам МАС-1 лейкоцитов ($\alpha\text{m}\beta_3$). После внутривенного введения в виде болюса абциксимаб быстро и прочно связывается гликопротеинами IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов (приблизительно 2/3 лекарственного вещества в течение нескольких минут связываются с рецепторами, а свободный препарат элиминируется из плазмы). Абциксимаб отличается от других блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (тирофибана и эптифибатиды) большим размером молекулы, более продолжительное и прочное связывание с рецепторами тромбоцитов и короткий период циркуляции в плазме. Период полувыведения из плазмы составляет 26 минут, для поддержания постоянной концентрации препарата в крови необходима внутривенная инфузия. После прекращения инфузии абциксимаба концентрация препарата снижается в течение первых 6 часов, при этом агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 часов, а время кровотечения - через 24 часа. Молекулы абциксимаба, находящиеся в связанном состоянии, могут перехо-

дить на гликопротеины IIb/IIIa новых тромбоцитов, поступающих в кровоток. Связанный с тромбоцитами абциксимаб определяют в плазме крови в течение более 14 дней после прекращения внутривенной инфузии препарата.

Тирофибан - производное тирозина, непептидный селективный антагонист гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Препарат начинает действовать в первые минуты внутривенного введения. В плазме крови определяют 35% препарата, не связанного с белками (фармакологически активная часть препарата). Период полувыведения тирофибана составляет около 2 часов. Обратимость действия препарата равна 4-8 часа. Экскреция препарата происходит через почки (65%), остальная часть (35%) через пищеварительный тракт.

Эптифибатид - синтетический гептапептид, который высокоселективен в отношении гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. После внутривенной инфузии болюсом максимальная концентрация эптифибатид в плазме крови достигается в течение 5 минут, а затем снижается (для поддержания концентрации препарата необходима последующая инфузия). 25% лекарственного вещества связывают белки крови. Эптифибатид начинает действовать в первые минуты внутривенного введения. Период полувыведения в плазме крови составляет 2,5 часа. Как и у тирофибана, обратимость действия эптифибатид равна 4-8 часов. Препарат выводят преимущественно почки.

Показания к применению блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов:

- раннее лечение ОКС без подъёма сегмента ST на ЭКГ у больных высокого риска - эптифибатид или тирофибан (в добавление к пероральным антитромбоцитарным средствам).

- чрескожные коронарные вмешательства (ангиопластика, стентирование).

- У больных ОКС с подъёмом сегмента ST на ЭКГ применение блокаторов гликопротеиновых P₂/P_{1a} рецепторов тромбоцитов в рамках консервативного лечения (включающего тромболитическую терапию) не показано. В случае проведения чрескожного коронарного вмешательства показана инфузия абциксимаба.

Рутинное использование блокаторов гликопротеиновых P₂/P_{1a} рецепторов тромбоцитов у больных стабильной ИБС, подвергаемых чрескожным коронарным вмешательствам, не показано. Исключение могут составить пациенты с угрозой или острым закрытием просвета артерии, комплексным повреждением, выявляемыми тромбами, феноменом по slow-reflow.

Противопоказания к применению блокаторов гликопротеиновых P₂/P_{1a} рецепторов тромбоцитов:

- гиперчувствительность;
- продолжающееся кровотечение или кровоточивость в предшествующий месяц, крупное хирургическое вмешательство или травма в предшествующие 6 недель;
- острое нарушение мозгового кровообращения (в предшествующие 30 суток для тирофибана и эптифибатида и 2 года для абциксимаба), остаточные неврологические нарушения, геморрагический инсульт в анамнезе;
- геморрагический диатез;
- использование антикоагулянтов непрямого действия в предшествующие 7 суток (за исключением случаев, когда МНО не превышает 1,2);
- количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9 / \text{л}$;

- внутричерепные новообразования, пороки развития артериовенозной системы, аневризмы;
- тяжёлая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- тяжёлая почечная недостаточность (тирофибан, эптифибатид).
- одновременное использование другого блокатора гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов.

При внутривенном введении блокаторов гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов необходимо контролировать содержание тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, а также искать признаки кровотечения.

Основные побочные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения, артериальная гипотония, тошнота, рвота, боль в животе, головная боль, головокружение и боль в спине.

При необходимости быстрого устранения антитромбоцитарного действия блокаторов гликопротеиновых П₂/П₃ рецепторов тромбоцитов обычно достаточно отмены препаратов (тирофибан, эптифибатид), при использовании абциксимаба возможно переливание свежих тромбоцитов.

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам.

Этот термин достаточно часто используется в современной медицинской литературе, но остается весьма противоречивым. Под резистентностью к пероральным антитромбоцитарным препаратам понимают во-первых, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод у конкретного больного, во-вторых, недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различных лабораторных тестов.

На сегодняшний день описано различные механизмы резистентности к аспирину, в основе развития которых лежат следующие причины:

1. обусловленные функциональным состоянием тромбоцитов:

- неполное подавление образования тромбоксана A_2 ;
- усиленное образование (turnover) тромбоцитов с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию аспирина тромбоцитов;
- стрессиндуцированная экспрессия ЦОГ-2 в тромбоцитах;
- возрастающая чувствительность тромбоцитов к АДФ, коллагену, адреналину, тромбину;

2. обусловленные взаимодействием тромбоцитов с другими клетками крови:

- эндотелиальные клетки и моноциты способны обеспечить поступление в тромбоцит простагландина H_2 (в обход ЦОГ-1), а также синтезировать свой собственный тромбоксан A_2 ;

3. обусловленные единичными нуклеотидными полиморфизмами:

- рецепторы: гликопротеины IIb/IIIa, к коллагену, тромбоксану и др.;
- ферменты: ЦОГ-1, ЦОГ-2, тромбоксан A_2 -синтетаза и др.

4. Обусловленные другими факторами:

- курение, гиперхолестеринемия, воспаление, стресс и др.

Выделяют следующие механизмы резистентности к клопидогрелю:

- ✓ полиморфизм P2Y₁₂-рецепторов;
 - ✓ полиморфизм CYP3A4;
 - ✓ увеличение высвобождения АДФ;
 - ✓ альтернативные пути активации тромбоцитов:
- недостаточное подавление катехоламин-индуцированной активации тромбоцитов;
 - высокий уровень P2Y₁₂-зависимой агрегации;
 - повышенная регуляторная активность P2Y₁₂-независимых путей активации тромбоцитов (тромбин, тромбоксан, коллаген).

Несмотря на то, что отличительная особенность блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов - способность воздействовать на общий конечный этап агрегации тромбоцитов (что позволяет рассчитывать на универсальность антиагрегантного действия препаратов), как и в случае с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, описаны случаи резистентности к антагонистам гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (на основании вариабельности степени подавления агрегации тромбоцитов у различных больных). Клиническое значение такой резистентности ещё предстоит уточнить.

Таким образом, действие различных антитромбоцитарных препаратов на функцию тромбоцитов по данным лабораторных тестов широко варьирует. Этот феномен вероятнее всего обусловлен разной степенью ответа тромбоцитов, а не вариант «все или ничего». В каждом случае, когда предполагается резистентность антитромбоцитарных препаратов, необходимо сначала уточнить нарушение приверженности пациента к терапии. В Рекомендациях ESC по ведению больных ОКС без подъема сегмента ST 2011 года не рекомендуется рутинное тестирование функции тромбоцитов/или генотипирование при назначении антиагрегантной терапии, хотя может рассматриваться в отдельных случаях (как исследовательский подход).

УМЕНЬШЕНИЕ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ ЖКТ ПРИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ

Антитромбоцитарные препараты оказывают благоприятное влияние на выживаемость, в связи, с чем являются неотъемлемой составляющей комплексной терапии и профилактики различных заболеваний. Однако для антиагрегантов, как и для любых других лекарственных средств, существуют предостережения относительно возможных побочных эффек-

тов. В частности, одной из наиболее распространенных проблем являются желудочно-кишечные осложнения, которые чаще всего проявляются в виде поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. При сопутствующей терапии некоторыми другими препаратами (прежде всего, такими как НПВС, кортикостероиды, антикоагулянты) риск таких осложнений существенно возрастает.

Использование даже низких (75-325 мг/сутки) доз аспирина ассоциируется с повышением риска желудочно-кишечных поражений в 2-4 раза (J. Weil et al., 1995; N.D. Yeomans et al., 2005). Гораздо более опасным является случай сочетанного применения аспирина с НПВС. Поражение верхних отделов ЖКТ отмечается примерно у 1 из 20 всех пациентов, принимающих НПВС, и у 1 из 7 пожилых больных (С. Bombardier et al., 2000). К таким осложнениям относятся диспепсия (боль и дискомфорт в области желудка), усугубление симптоматики гастроэзофагеального рефлюкса, пептические язвы слизистой оболочки (бессимптомные или симптомные, в том числе осложненные кровотечением или перфорацией). Ежегодно у больных, принимающих НПВС, регистрируется от 2 до 4,5% желудочно-кишечных осложнений, при этом риск серьезных осложнений (таких как кровотечения, перфорации язв или обструкции кишечника) достигает 0,2-1,9% (С. Bombardier et al., 2000; J.J. Ofman et al., 2002).

Различные обсервационные исследования указывают на то, что одновременное применение НПВС и низких доз аспирина дополнительно увеличивает риск желудочно-кишечных поражений. Чем старше пациент, тем этот риск выше: в исследовании N.S. Abraham et al. (2008 г) такая комбинация у пожилых больных обуславливала возрастание риска желудочно-кишечных поражений в 3,8-5,6 раз по сравнению с монотерапией аспирином. Установлено, что при комбинировании НПВС и аспирина ежегодный риск побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ достигает

5,6%, причем использование ЦОГ-2-селективных НПВС в данном случае не обеспечивает дополнительной гастропротекции и в комбинации с аспирином оказывает такое же неблагоприятное действие на ЖКТ, что и неселективные НПВС (А. Lanas et al., 2000; С. J. Hawkey et al., 2007).

Основные механизмы поражения ЖКТ

Неблагоприятное влияние НПВС на состояние ЖКТ обусловлено как локальным повреждением слизистой оболочки, так и системным воздействием на синтез простагландинов. Тканевые простагландины синтезируются из арахидоновой кислоты двумя путями – с помощью циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Путь, опосредованный ЦОГ-1, является основным в нормальных здоровых тканях и обеспечивает выработку простагландинов, которые отвечают за различные благоприятные физиологические эффекты – цитопротекцию в ЖКТ, нормальную перфузию почек, активность тромбоцитов и т.д. В частности, в ЖКТ стимулируется синтез и секреция слизи и бикарбоната натрия, пролиферация эндотелия желудка и кишечника. Таким образом, ЦОГ-1 играет роль фермента, участвующего в обеспечении нормальной (физиологической) функциональной активности клеток. Напротив, посредством ЦОГ-2, который активируется преимущественно в пораженных (воспаленных) тканях, образуются простагландины, способствующие усилению явлений воспаления (болезненность, отек, местное повышение температуры тканей).

Противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее действие *НПВС* (в том числе и аспирина) обусловлено ингибированием второй изоформы ЦОГ, однако большинство НПВС не являются ЦОГ-2-селективными и в той или иной степени угнетают также ЦОГ-1. Это становится причиной развития неблагоприятных эффектов, прежде всего по-

вышения риска поражения слизистой оболочки ЖКТ, ее изъязвления под воздействием эндогенных факторов (желудочных и кишечных ферментов, соляной кислоты, желчи), что в связи с параллельным поражением функции тромбоцитов чревато также повышением вероятности геморрагических осложнений – кровоизлияний в стенки ЖКТ, язвенных кровотечений. В результате, среди наиболее распространенных осложнений приема НПВС находятся пептические язвы желудка и кровотечения из верхних отделов ЖКТ.

Клопидогрель и другие тиенопиридины не влияют на слизистую ЖКТ непосредственно, однако воздействуют на агрегацию тромбоцитов, а это, в свою очередь, имеет большое значение для высвобождения различных тромбоцитарных факторов роста, участвующих в ангиогенезе. Нормальный ангиогенез является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих заживление повреждений слизистой оболочки ЖКТ, поэтому как тромбоцитопения, так и угнетение функции тромбоцитов ухудшают репарационные способности ЖКТ. Таким образом, хотя клопидогрель и другие тиенопиридины не агрессивны по отношению к ЖКТ, они способствуют повышению его уязвимости к повреждениям, развивающимся под действием других лекарственных средств, собственных эндогенных факторов или инфекции *H. pylori*.

Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений при длительном приеме антитромбоцитарных препаратов и НПВП

В 2008 году эксперты Американского общества кардиологов (ACC), Американского общества гастроэнтерологов (ACG) и Американской ассоциации сердца (AHA) разработали консенсус по оптимизации длительной терапии антитромбоцитарными средствами в свете проблемы повышенного риска желудочно-кишечных осложнений при лечении антитромбоцитарными препаратами. К основным мероприятиям профилактики таких

осложнений следует отнести использование по возможности низких дозировок антитромбоцитарных средств и НПВС, осторожное комбинирование различных препаратов этих групп, особенно на фоне антикоагулянтной терапии, применение ингибиторов протонной помпы и при необходимости эрадикации *H. pylori*.

Известно, что побочные эффекты аспирина являются дозозависимыми. Увеличение дозы даже в пределах 75-325 мг/сутки способствует возрастанию риска осложнений, но не увеличивает эффективность профилактического действия в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (Н.Т. Sorensen et al., 2000; CURE, 2003). Поэтому эксперты рекомендуют придерживаться максимально низких дозировок аспирина (не более 81 мг/сутки), если нет особых показаний к увеличению дозы препарата. Кишечнорастворимый или забуференный аспирин не уменьшает риска желудочно-кишечных кровотечений.

Особых предосторожностей требует одновременный прием антитромбоцитарных средств с НПВС или с антикоагулянтными препаратами. При комбинации с НПВС увеличивается риск поражения слизистой оболочки ЖКТ, часть из которых может проявляться в виде кровотечений; во втором случае (в комбинации с антикоагулянтами) – прежде всего, резко возрастает общий риск геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных.

Для профилактики или лечения поражений ЖКТ, обусловленных приемом аспирина, рекомендуется добавлять к терапии гастропротективные препараты – ингибиторы протонной помпы. Кроме того, большое значение также имеет своевременная диагностика и лечение инфекции *H. pylori*. Авторы консенсуса рекомендуют использовать следующий алгоритм (рис. 5) гастропротекции при длительной антитромбоцитарной терапии.

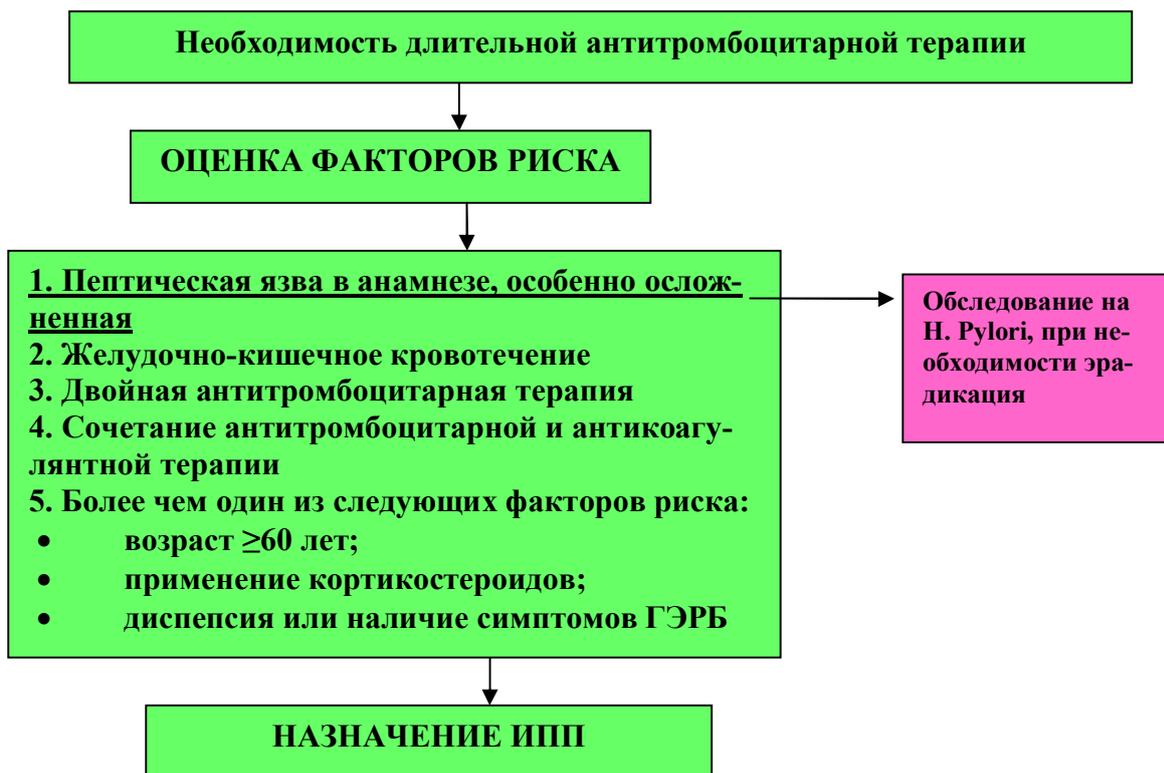


Рисунок 5. Алгоритм гастропротекции при длительной антитромбоцитарной терапии

Эффективность ИПП для гастропротекции подтверждают различные клинические исследования (F.K. Chan et al., 2005; K.C. Lai et al., 2006; A. Lanas et al., 2007; M.W. Chin et al., 2007; J.S. Bergeret et al., 2008, и др.).

Важным фактором, способствующим поражению верхних отделов ЖКТ вследствие повышения уязвимости слизистой оболочки, является инфекция *H. pylori*. В исследовании A. Lanas et al. (2002) было показано, что инфекция *H. pylori* является независимым фактором риска для развития кровотечений верхних отделов ЖКТ у пациентов, принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Похожие данные были получены и другими авторами (W.A. Stack et al., 2002; N.D. Yeomans et al., 2005). В связи с этим даже у пациентов, которым назначены низкие дозы АСК, следует провести обследование на наличие *H. pylori*, если в анамнезе у таких больных имеются язвенные поражения, в том числе неосложненные и успешно пролеченные. Если инфекция *H. pylori* подтверждена, рекомен-

дована эрадикация возбудителя, хотя доказательные данные по поводу того, уменьшает ли эта стратегия риск аспирин-индуцированных поражений ЖКТ, на сегодняшний день противоречивы. Поэтому, даже если эрадикация успешна, таким пациентам все равно показан профилактический прием ИПП – это достоверно уменьшает риск желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема аспирина.

В мае 2009 года на 32-й Ежегодной конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогреля и ИПП (омепразола) значительно повышает риск возникновения больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относятся инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть. FDA опубликовала сообщение о возможном уменьшении эффекта клопидогреля при приеме омепразола и нежелательности использовании такой комбинации. Поскольку клопидогрель является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450, в основном CYP2C19. Поскольку большинство ИПП подавляет активность этой субъединицы цитохрома P450, это может уменьшать лечебный и профилактический эффект клопидогреля: сопровождаться повышением реактивности тромбоцитов и склонности к артериальным тромбозам. Так, омепразол снижает AUC активного метаболита клопидогреля на 50%. Среди ИПП пантопразол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку сразу после I фазы детоксикации с участием CYP2C19 и CYP3A4 он вступает во 2-ю фазу – образование сульфата, протекающую в цитозоле и резко снижающую реактогенность молекулы. Таким образом, при необходимости использования ИПП у больных, принимающих клопидогрель, рекомендо-

вано отдавать предпочтение пантопрозолу (*Пантасан, Sun Pharmaceutical Industries Ltd.*).

ЛИТЕРАТУРА

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
2. Российские рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6), Приложение 6.
3. George V. Moukarbel, Deepak L. Bhatt. Antiplatelet Therapy and Proton Pump Inhibition. *Circulation*. 2012; 125: 375-380.
4. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jan;89(1):65–74.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Патофизиология атеротромбоза.....	6
Антиагреганты, классификация и механизм действия	9
Уменьшение риска поражения ЖКТ при антитромбоцитарной терапии ...	25
Литература	33
Оглавление	34

Учебное издание

Королева Алина Анатольевна
Журавков Юрий Леонидович

Методические рекомендации

Ответственный за выпуск Журавков Ю.Л.
Редактор
Компьютерный набор А. А. Королевой
Компьютерная верстка

Подписано в печать. Формат 60×84/16. Бумага писчая «». Печать офсетная. Гарнитура «Times». Усл. печ. л.. Уч.-изд. л.. Тираж экз. Заказ. Издатель и полиграфическое исполнение: «».