

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРИМЕНЕНИИ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Проф. А. С. ДУХАНИН, чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва.
Российская Федерация*

Рассмотрены механизмы действия и клиническое применение современных лекарственных средств для антитромботической профилактики и терапии различных форм атеротромбоза.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромбоцитарные вещества, фармакологическая блокада.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении брахиоцефальных артерий клинические проявления соответствуют нарушению мозгового кровообращения различной степени выраженности, при коронарной локализации атеротромбоза — проявлениям ишемической болезни сердца, от стабильных форм до острых коронарных синдромов (ОКС) при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, — симптомам перемежающейся хромоты.

Атеротромбоз не только генерализованное, но и постоянно прогрессирующее заболевание. Стабильные формы его проявлений (например, стенокардия напряжения или перемежающаяся хромота) связаны с увеличением размеров атеросклеротической бляшки, постепенно суживающей просвет артерии. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеротромбоза носят стабильный характер, однако при появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Появление на поверхности атеромы тромба, размеры которого могут то увеличиваться, то уменьшаться, создает условия для нестабильности кровообращения органа. Например, при локализации поражения в коронарном бассейне у больного появляются симптомы нестабильной стенокардии или мелкоочагового инфаркта миокарда (ОКС без подъема сегмента ST), а при локализации в церебральных сосудах — симптомы преходящего нарушения мозгового кровообращения. При драматическом нарастании тромба развивается окклюзия артерии, что может завершиться инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, гангреной нижней конечности.

Установлено, что тромбообразование является причиной не только острых состояний, но и прогрессирования заболевания. Об этом свидетельствует факт обнаружения фибрина и скопления тромбоцитов в самой атероме. Считается, что появление микротрещин и других повреждений монослоя эндотелия сопровождается образованием первичной «тромбоцитарной пробки» и фибрина,

предназначенных для прикрытия образовавшегося дефекта вплоть до разрастания соединительной ткани.

Говоря о механизмах развития атеротромбоза, следует упомянуть и возможную микроэмболизацию микроциркуляторного русла фрагментами «тромбоцитарной пробки», разрушающейся потоком крови в артерии [1]. Микроэмболы образуются в период «активной» бляшки на протяжении дней, недель и даже месяцев и могут приводить к обструкции микрососудов миокарда, мозга, периферических тканей. Причиной микроэмболизации могут быть также кристаллы холестерина и прочие мелкие фрагменты, выкрашивающиеся из атеросклеротических бляшек. Полагают, что микроэмболизация может быть причиной развития сердечной недостаточности, сосудистой деменции.

В развитии атеротромбоза выделяют три ключевых взаимосвязанных момента: разрушение покрышки бляшки, воспалительные реакции и активацию тромбоцитов и каскада коагуляции. Как известно, рост атеросклеротической бляшки начинается с накопления липидов в местах разветвлений сосудов, в наибольшей степени подвергаемых напряжению сдвига. Это происходит за счет того, что макрофаги захватывают липиды и внедряются в интиму сосудов. Связыванию и внедрению макрофагов в интиму способствуют адгезивные молекулы и воспалительные цитокины, а также ферменты из семейства матриксных металлопротеиназ. Адгезивные молекулы участвуют во взаимодействии моноцитов с сосудистой стенкой, а цитокины и матриксные металлопротеиназы облегчают их проникновение в стенку сосуда.

В ответ на проникновение липидов и повреждение эндотелия тромбоциты, гладкомышечные клетки и лимфоциты выделяют цитокины, которые в свою очередь стимулируют большинство клеток к образованию матриксных металлопротеиназ. Матриксная металлопротеиназа-9 вызывает деградацию экстрацеллюлярного матрикса, что облегчает проникновение моноцитов через эндотелий и их накопление, а также создает возможность для усиленной миграции гладкомышечных клеток и активации тромбоцитов и каскада коагуляции.

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 осуществляется активация каскада. По современным представлениям, активация тромбоцитов начинается с их адгезии (приклеивания) к поврежденному деэндотелизированному участку сосуда, затем происходит их агрегация (склеивание) с формированием так называемых первичных «тромбоцитарных пробок». Тромбоцитарные тромбы непрочные и легко «размываются» потоком крови и могут быть причиной микрососудистой обструкции [2].

В связи с вышесказанным применение препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов, — антитромбоцитарных веществ — соединений, избирательно угнетающих функции тромбоцитов, их активацию и агрегацию, — представляется обоснованным для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

Несмотря на существование широкого спектра лекарственных средств для профилактики и лечения тромбеморрагических состояний, данная проблема остается нерешенной: в настоящее время отсутствуют высокоэффективные препараты, которые способны полностью ингибировать функцию тромбоцитов в условиях целого организма. Проведенные доклинические исследования позволили установить, что многие перспективные фармакологические соединения оказались эффективными только в условиях *in vitro*, поэтому их обозначение ограничивается указанием лабораторного шифра фирмы-разработчика. Для некоторых из них препятствием для дальнейших клинических испытаний стали особенности фармакокинетики: необходимость парентерального введения соединения, высокая скорость метаболизма, экономическая нецелесообразность, связанная с дорогостоящим химическим синтезом (в частности, все перечисленное относится к препаратам пептидной и белковой природы). В данном обзоре приведена классификация антитромбоцитарных фармакологических соединений и лекарственных препаратов в зависимости от точки приложения их действия. Мы не отказались от упоминания полученных в различных фармацевтических центрах «шифрованных» соединений, так как выявленные с их помощью новые способы фармакологической коррекции функциональной активности тромбоцитов могут стать доступными уже в ближайшем будущем.

Ответ тромбоцитов на активирующий стимул включает 5 стадий [3].

1. Изменение формы или процесс сферуляции. В спокойном состоянии тромбоциты дисковидной формы, при незначительной стимуляции их форма изменяется от эллипсоидной до сферической с выростами в виде псевдоподий.

2. Развитие адгезивности — способности тромбоцитов прилипать к субэндотелию или искусственной поверхности, например к стеклу.

3. Обратимая агрегация, сопровождающаяся образованием микроагрегатов, которые содержат от 3 до 20 пластинок.

4. Реакция дегрануляции — выброс содержимого гранул.

5. Необратимая агрегация клеток.

СТАДИЯ АДГЕЗИИ ТРОМБОЦИТОВ

Инициация активации тромбоцитарного звена гемостаза обусловлена образованием комплекса коллагена со специфическим мембранным рецептором коллагена. Результатом этого взаимодействия является активация мембраносвязанного фермента фосфолипазы A_2 с образованием двух продуктов — арахидоновой кислоты (АК) и лизо-ФАТ. Под действием фермента циклооксигеназы АК быстро конвертируется в циклические эндоперекиси — простагландин G_2 и простагландин H_2 — короткоживущие высокореакционные соединения, которые по механизму отрицательной обратной связи ингибируют активность циклооксигеназы. Продуктом реакции, катализируемой ферментом тромбоксансинтетазой, является тромбоксан A_2 (TxA_2) — мощный индуктор агрегации и вазоконстриктор. Другой сильный индуктор агрегации — фактор активации тромбоцитов (ФАТ) — образуется из промежуточного соединения лизо-ФАТ путем ферментативного ацетилирования с помощью ацетилтрансферазы.

Наряду с коллагеном, важным физиологическим индуктором агрегации тромбоцитов является тромбин, который продуцируется на конечных этапах внешнего и внутреннего пути коагуляции.

Таким образом, в ходе *первой стадии активации тромбоцитов* образуются два активных индуктора, при этом 1 молекула коллагена стимулирует синтез примерно 1000 молекул ФАТ и TxA_2 . Основные принципы каскадного механизма активации тромбоцитов — усиление активирующего сигнала и его дивергенция — находят отражение и на последующих стадиях активации. Следует отметить, что первая стадия обычно не сопровождается заметными изменениями формы и адгезивных способностей тромбоцитов.

Терминация стимулирующего сигнала TxA_2 и ФАТ осуществляется путем их метаболизма ферментами, максимальное содержание которых обнаружено в легких. В результате быстрой инактивации период полужизни ($t_{1/2}$) эйкозаноидов не превышает 1 мин.

К *фармакологическим соединениям*, ингибирующим данную стадию активации тромбоцитов, относятся:

синтетические пептиды — конкурентные ингибиторы связывания фибронектина, фактора Виллебранда и витронектина с тромбоцитами — тетрапептид arg-glu-asp-val (REDV);

моноклональные антитела к узнающим интегринным сайтам;

ингибиторы тромбоксансинтетазы — производные имидазола — дазоксиден, бензидамин,

гидроксипростаноевая кислота, препараты U-51605, L-8027;

ингибиторы циклооксигеназы, которые в зависимости от механизма действия делятся на препараты необратимого типа действия — ацетилсалициловая кислота и обратимые ингибиторы циклооксигеназы.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин). История доказательств эффективности антитромбоцитарных препаратов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний связана с аспирином, который известен уже более 100 лет. Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндопериксидов — индукторов агрегации тромбоцитов: PGG₂ PGH₂ и тромбоксана A₂ из АК. Аспирин блокирует реакцию освобождения тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) и норадреналином и не влияет на адгезию тромбоцитов.

Эффективность аспирина в отношении снижения риска инсульта, инфаркта и сердечно-сосудистой смерти установлена для большинства сердечно-сосудистых заболеваний высокого риска (острый и перенесенный инфаркт миокарда и ишемический инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения, нестабильная и стабильная стенокардия, перемежающаяся хромота) и составляет около 22%. Это явилось основанием рекомендовать аспирин при отсутствии известных противопоказаний в случае вышеперечисленных патологий в качестве средства вторичной профилактики.

Эффективность аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была установлена для широкого диапазона доз от 30–50 мг до 1500 мг/сут. Выбор оптимальной дозы аспирина определяется прежде всего доказанной клинической эффективностью. Малые (75–100 мг) дозы аспирина при достаточной блокаде синтеза тромбоксана A₂ минимально угнетают образование простаглицина и простагландинов слизистой оболочки желудка.

Назначение аспирина с целью первичной профилактики показано лицам, имеющим несколько факторов риска, у которых риск развития сосудистых эпизодов составляет не менее 1,5% в год. При этом доза в 75 мг считается эффективной. При назначении аспирина больным с артериальной гипертензией уровень диастолического артериального давления не должен превышать 85 мм рт. ст.

В последние годы стали говорить о возможной резистентности к аспирину, однако до сих пор нет четкого определения данного понятия. Под резистентностью к аспирину понимают как отсутствие способности аспирина предупреждать тромботические осложнения, так и невозможность подавить продукцию тромбоксана A₂ [4]. К сожалению, до сих пор не существует стандартизованного лабораторного теста, позволяющего выявить резистентность к аспирину, вероятно, с этим связан широкий

диапазон ее обнаружения — от 5 до 45%. Среди причин устойчивости к аспирину рассматриваются: полиморфизм и/или мутация гена ЦОГ-1, возможность образования тромбоксана A₂ в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизм Пв/Ппа рецепторов тромбоцитов, активация тромбоцитов через другие пути, которые не блокируются аспирином.

Из исследований, обозначивших эту проблему, в которых было проведено сопоставление лабораторных признаков резистентности к аспирину с клиническими исходами, следует упомянуть работу J. Eikelboom и соавт. [5], которые измерили содержание стабильного метаболита тромбоксана A₂ в моче у лиц, принимавших аспирин, а затем отследили их исходы на протяжении 5 лет наблюдения. Было обнаружено, что у лиц с высокой экскрецией стабильного метаболита тромбоксана A₂ риск развития сердечно-сосудистых эпизодов в 1,8 раз выше. На сегодняшний день ни один из тестов по изучению функции тромбоцитов не рекомендован для оценки его эффекта у конкретного больного, а назначение аспирина осуществляется по клиническим показаниям.

СТАДИЯ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Ауто- и паракринный механизм активации тромбоцитов под действием ФАТ и ТхA₂ опосредован специфическими мембранными рецепторами и определяется стимуляцией активности мембраносвязанного фермента фосфолипазы С. Результатом ферментативного гидролиза минорного фосфолипида фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ₂) является образование двух соединений — 1,4,5-инозитолтрифосфата (ИФ₃) и диацилглицерина (ДАГ), обладающих свойствами вторичных внутриклеточных посредников.

Молекулярной мишенью действия ДАГ служит мультифункциональный мембраносвязанный фермент протеинкиназа С, осуществляющий фосфорилирование различных внутриклеточных белков по сериновым и треониновым остаткам. Регуляторная роль протеинкиназы С сводится к запуску внутриклеточных механизмов снижения концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме тромбоцита ($[Ca^{2+}]_{вн}$). Эти механизмы включают фосфорилирование и последующее ингибирование активности рецепторуправляемых Са-каналов плазматической мембраны.

Таким образом, ключевым звеном *второго этапа активации тромбоцитов* является мобилизация ионов кальция из внутриклеточных депо; ионизированный кальций — основной регулятор последовательности тромбоцитарной активации.

Фармакологическая регуляция активности тромбоцитов на данном этапе включает воздействие на рецепторы ФАТ, ТхA₂ и внутриклеточный обмен ионов кальция, для чего применяются:

антагонисты ФАТ — препараты CV-3988, AG-6-C, AG-10-C — структурные аналоги этого

соединения; вещество BN-52021 и кадсуренон, угнетающие связывание меченого ФАТ с соответствующим рецептором;

антагонисты рецепторов TxA_2 — (3-пиридинил)алкановые и (арилсульфониламино)алкановые кислоты, препараты ридогрел, вапипрост, изопростан. Проведенные клинические испытания продемонстрировали эффективность этих классов соединений *in vivo* при ангиопластике, сахарном диабете, беременности, гипертензии, кардио- и цереброваскулярных заболеваниях, сопровождающихся увеличением продукции тромбосана.

Считавшийся перспективным в отношении профилактики атеротромботических эпизодов препарат ксимелагатран (эксанта) отозван компанией-производителем, остановлены и проводимые крупные испытания препарата. Уникальность этого препарата состояла в том, что это единственный пероральный ингибитор тромбина. Ксимелагатран быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и превращается в мелагатран, который ингибирует активный центр тромбина. Мелагатран конкурентно и обратимо связывается с активным центром тромбина и обеспечивает его ингибирование и вызываемую тромбином активацию ключевых факторов свертывания крови и тромбоцитов. Эффективность ксимелагатрана в отношении профилактики инсульта и его безопасность у больных мерцательной аритмией сравнивалась с варфарином в двух крупномасштабных исследованиях SPORTIF III и V, которые продемонстрировали, что ксимелагатран в дозе 36 мг два раза в день эквивалентен варфарину (МНО 2,0–3,0). Тем не менее, все исследования по изучению ксимелагатрана показали, что у 6% больных со 2-го по 6-й мес от начала лечения отмечается трехкратное повышение уровня трансаминаз крови, причина которого, как и возможность повреждающего действия препарата на печень, требуют уточнения.

Согласно обращению фирмы-производителя, «ни у одного нового больного нельзя начинать лечение эксантой. У больных, которые уже принимают эксанту, врачи должны рассмотреть переход на альтернативный антикоагулянт». Непосредственным основанием к такому действию явилось сообщение о серьезном повреждении печени у больного, принимающего участие в клиническом испытании эффективности относительно длительного применения эксанты (до 35 дн) в профилактике возникновения тромбозов в связи с ортопедическими операциями. Это новое сообщение рассмотрено в контексте данных о действии на печень, ранее полученных во время клинических испытаний хронического использования препарата. Сообщение указывает на потенциальный риск тяжелого повреждения печени. Так как о возможности неблагоприятного действия эксанты на печень уже было хорошо известно, в испытании предпринимались определенные предосторожности. И наиболее важным

для окончательного решения оказалось то, что эти предосторожности не предупредили развития серьезного осложнения.

СТАДИЯ ОБРАТИМОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

К основным внутриклеточным процессам, которые находятся под контролем внутриклеточного уровня кальция, относятся: положительная модуляция активности мембранных фосфолипаз A_2 и C; экспрессия на поверхности клетки гликопротеиновых рецепторов фибриногена, интегриновых комплексов (экспозиция некоторых факторов адгезии не является Ca-зависимым процессом); ингибирование аденилатциклазного и гуанилатциклазного путей, тормозящих стимуляцию тромбоцитов; работа сократительного аппарата тромбоцитов, которая определяет изменение формы тромбоцита, адгезивную активность, секрецию и высвобождение содержимого внутриклеточных гранул.

Фармакологическую блокаду данного этапа активации тромбоцитов способны вызывать соединения, повышающие внутриклеточный уровень циклических нуклеотидов. В зависимости от молекулярного механизма действия можно выделить следующие группы препаратов:

активаторы аденилатциклазы — аденозин, форсколин, ПГЕ₁, ПГД₂, стабильный аналог простаглицина — эпопростенол;

дипиридамол, который по механизму действия относится к конкурентным блокаторам захвата аденозина различными типами клеток, пролонгирующий антиагрегационное действие аденозина; активаторы ГЦ — органические нитраты и нитросодержащие препараты, такие как нитроглицерин, изосорбид мононитрат, нитропруссид натрия, молсидомин. Этот класс соединений успешно используется при сердечно-сосудистых расстройствах, но концентрации этих препаратов, в которых они способны ингибировать активность тромбоцитов, существенно выше терапевтических, их положительный эффект объясняется скорее вазодилатацией.

Другой путь повышения уровня цАМФ — подавление активности ФДЭ-цАМФ. К ингибиторам этого фермента относят цилостамин, производные ксантина — пентоксифиллин, кофеин, теофиллин.

СТАДИЯ ДЕГРАДУЛЯЦИИ

В ходе реакции высвобождения из тромбоцитов через открытую канальцевую систему выделяются АДФ, ФАТ, вазопрессин, серотонин, адреналин, TxA_2 , которые вовлекают в процесс агрегации другие тромбоциты. TxA_2 и серотонин (посредством активации 5-НТ_{2A}-рецепторов), обладая вазоконстрикторным действием, обуславливают скопление тромбоцитов в месте повреждения, локализуя процесс.

Для развития необратимой агрегации важным событием является высвобождение во внеклеточное пространство АДФ. Мембранные рецепторы АДФ относятся к классу P_{2x} -пуриновых рецепторов, которые одновременно являются Ca -каналами. Активация этих рецепторов открывает доступ к неисчерпаемому источнику внеклеточного кальция, обеспечивая вход в клетку Ca^{2+} по градиенту концентрации.

К *фармакологическим соединениям*, ингибирующим данную стадию активации тромбоцитов, относятся:

препараты, вызывающие деструкцию сократительного аппарата, — винкристин, колхицин, цитохалазин;

селективный антагонист пуриновых рецепторов — АНААРРЗ;

блокаторы кальциевых каналов — верапамил, нифедипин, дилтиазем, прениламин.

СТАДИЯ НЕОБРАТИМОЙ АГРЕГАЦИИ

Конечные этапы активации тромбоцитов связаны с экспозицией на поверхности тромбоцитов рецепторов фибриногена — гликопротеинового комплекса IIb–IIIa. Препарат клопидогрел ингибирует экспрессию GPIIb–IIIa и блокирует трансформацию этого комплекса в высокоаффинный лигандсвязывающий сайт.

Клопидогрел. В конце прошлого столетия появился новый класс антитромбоцитарных препаратов — тиенопиридины, наиболее перспективным представителем которого является клопидогрел [6]. Механизм действия клопидогрела связан с селективной блокадой АДФ — вызванной агрегации тромбоцитов. При пероральном приеме клопидогрел быстро всасывается и превращается в печени в активный метаболит SR 26334, эффекта *in vitro* у клопидогрела нет. Установлено, что препарат необратимо модифицирует АДФ-рецептор P2Y₁₂, что приводит к уменьшению стимуляции АДФ аденилатциклазного механизма. Клопидогрел уменьшает число АДФ-связывающих мест без изменения аффинности рецептора. Устойчивость модификации P2Y₁₂-рецептора зависит от длительности приема препарата и его дозы. При пероральном однократном приеме 400 мг препарата максимальный эффект достигается через 2 ч и остается стабильным на протяжении 48 ч, при суточной дозе в 75 мг максимальный эффект достигается через 4–7 дн. Период полужизни метаболита SR 26334 составляет 8 ч. После отмены препарата функция тромбоцитов восстанавливается через 7 дн.

Для решения вопроса о возможности применения клопидогрела было необходимо сравнить его с аспирином в крупномасштабном исследовании. На этот вопрос ответило исследование CAPRIE, опубликованное в 1996 г. и включившее 19 185 больных с высоким риском развития атеротромботических эпизодов, среди которых

были пациенты, недавно перенесшие инфаркт, инсульт либо преходящее нарушение мозгового кровообращения или страдающие перемежающейся хромотой атеросклеротического генеза [7]. В исследовании CAPRIE клопидогрел в суточной дозе 75 мг сравнивался с аспирином в дозе 325 мг. За 36 мес наблюдения снижение относительного риска инфарктов, инсультов и сосудистой смерти в группе клопидогрела составило 8,7%, $p = 0,043$. Мнение экспертов по результатам исследования заключалось в том, что появился новый антиагрегант с отличным от аспирина механизмом действия, который не менее эффективен, чем аспирин, а у больных, перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой, даже более действенен. Анализ преимуществ клопидогрела по подгруппам больных обнаружил его наибольшие преимущества у лиц, страдающих перемежающейся хромотой. Возможно, это было связано с тем, что у больных с перемежающейся хромотой АДФ как индуктор агрегации имеет большее значение, нежели тромбосан А₂, содержание которого снижается у больных, получающих аспирин. Результаты исследования CAPRIE позволили экспертам по антитромбоцитарным препаратам сделать заключение о том, что у больных периферическим атеросклерозом, цереброваскулярной болезнью, коронарным атеросклерозом и высоким риском атеротромботических эпизодов клопидогрел может служить альтернативой аспирину, особенно при непереносимости последнего.

Появление второго эффективного перорального антиагреганта, но с принципиально иным механизмом действия, способствовало изучению эффективности совместного назначения аспирина и клопидогрела у больных с показаниями к антитромбоцитарной терапии, тем более что экспериментальные данные с использованием модели тромбоза у кролика указывали на синергизм антитромботического действия аспирина и клопидогрела. Кроме того, к середине 90-х гг. прошлого столетия аспирин вошел в качестве обязательного препарата практически во все рекомендации по лечению клинических проявлений атеротромбоза. Первые доказательства преимуществ комбинации аспирина с клопидогрелом в сравнении с аспирином были получены в исследовании CURE у больных ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ [8].

Результаты исследования продемонстрировали, что у больных, рандомизированных в группу комбинированной антитромбоцитарной терапии, на 20 % реже отмечалась частота смерти, инфаркта и ишемического инсульта на протяжении 12 мес наблюдения. В этом исследовании применили нагрузочную дозу клопидогрела в 300 мг, которая позволила ускорить действие препарата, — различия в сравнимых группах начинали проявляться уже через два часа и сохранялись на протяжении 12 мес наблюдения.

Как и любое антитромботическое средство, клопидогрел увеличивает риск геморрагий. Частота геморрагий в исследовании CURE была выше у больных, получавших аспирин в дозах, превышающих 100 мг в сутки. Поэтому при необходимости длительного приема комбинации аспирина и клопидогрела в суточной дозе 75 мг оптимальная доза аспирина не должна превышать 100 мг.

Результаты исследования CURE оказались столь убедительными, что явились основанием для включения комбинации аспирина и клопидогрела в рекомендации по лечению больных острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ и высоким риском развития осложнений. Клопидогрел следует назначать вместе с аспирином немедленно после установления диагноза, используя в первый день нагрузочную дозу в 300 мг, а затем по 75 мг ежедневно в течение 9–12 мес. При возникновении потребности в проведении аортокоронарного шунтирования клопидогрел следует отменить за 5 дн до операции.

Чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ), подразумевающие баллонную ангиопластику и стентирование коронарных артерий и позволяющие устранить стеноз и «прикрыть» тромбогенную поверхность дилатированной артерии, широко используются при лечении различных проявлений ишемической болезни сердца. Использование клопидогрела при ЧКВ началось после опубликования результатов исследования CLASSICS [9]. Преимущества комбинации аспирина с клопидогрелом при ЧКВ у больных острым коронарным синдромом без подъема ST в отношении развития смерти, инфаркта миокарда и потребности в реваскуляризации были продемонстрированы в исследовании CURE-PCI [10].

Существенные аргументы для обоснования необходимости использования клопидогрела при ЧКВ были получены в исследовании CREDO [11], целью которого было сравнить с плацебо 12-месячную терапию клопидогрелом в дозе 75 мг/сут, оценить целесообразность применения нагрузочной дозы в 300 мг и безопасность длительного применения препарата у больных после ЧКВ. Результаты исследования продемонстрировали существенную пользу от длительного применения клопидогрела у больных после ЧКВ, что выражалось в снижении риска развития смерти, инфаркта и инсульта на 27%, а также позволили сделать вывод о целесообразности применения нагрузочной дозы в 300 мг не менее чем за 6 ч перед вмешательством. Эффективность комбинации аспирина и клопидогрела изучалась и при инфаркте миокарда с подъемом ST на ЭКГ. Результаты двух первых исследований были представлены в Орландо на ежегодной сессии Американского колледжа кардиологов в начале марта 2005 г.

Исследование CLARITY-TIMI28 показало, что добавление клопидогрела к аспирину и тромболитику при инфаркте миокарда с подъемом ST на ЭКГ улучшает проходимость инфарктсвязанной

артерии и уменьшает суммарную частоту смерти, повторного инфаркта миокарда и окклюзий инфаркт связанной артерии [12]. Крупное исследование COMMIT/CCS-2, проведенное на китайской популяции и включившее почти 46 000 больных инфарктом миокарда в первые 24 ч симптомов, 67% из которых поступили в первые 12 ч от начала болей, а половина получила тромболитическую терапию, выявило, что добавление клопидогрела, помимо снижения суммарной конечной точки (смерть, повторный инфаркт, инсульт) с 10,1 до 9% ($2p = 0,002$), снизило показатель смертности с 8,1 до 7,7% ($2p = 0,03$) [13].

Конец прошлого столетия ознаменовался расшифровкой механизмов агрегации тромбоцитов на молекулярном уровне. Финальный этап агрегации тромбоцитов представляет собой формирование мостиков между активированными рецепторами Пб/Ша тромбоцитов за счет адгезивных молекул (фибриноген, фактор Виллебранда). Этот механизм одинаков при всех возможных стимуляциях тромбоцитов, поэтому блокирование функции Пб/Ша рецепторов тромбоцитов представлялось перспективным направлением антитромбоцитарной терапии.

Блокирование Пб/Ша рецепторов тромбоцитов можно осуществить с помощью специфических антител или с помощью пептидов либо мелких молекул, содержащих известную последовательность аминокислот, способную «узнать» рецептор, связаться с ним и препятствовать агрегации тромбоцитов.

История применения ингибиторов Пб/Ша рецепторов тромбоцитов началась с использования их при ЧКВ и у больных острым коронарным синдромом. В отношении острого коронарного синдрома без подъема ST на ЭКГ ограничимся лишь кратким резюме рекомендаций международных и Всероссийского национального общества кардиологов, указывающим на то, что добавление ингибиторов Пб/Ша рецепторов к терапии аспирином и гепаринами при остром коронарном синдроме без подъема ST на ЭКГ улучшает исходы эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях, поэтому антагонисты Пб/Ша рецепторов тромбоцитов (абсиксимаб, эпitifибатид, тирофибан) следует добавлять к аспирину и гепарину у больных, подвергаемых ЧКВ, при этом они могут быть назначены непосредственно перед вмешательством.

Из известных антагонистов Пб/Ша рецепторов лишь эпitifибатид или тирофибан рекомендуется сочетать с аспирином и низкомолекулярным или нефракционированным гепарином у больных с сохраняющейся несмотря на прилагаемые усилия ишемией при повышении тропонинов или других проявлений высокого риска и невозможности реваскуляризации миокарда.

В заключение следует отметить, что каскадная система включения и активации факторов, регулирующих внутриклеточную концентрацию

ионов кальция — основного индикатора активности тромбоцитов, отличается надежностью и динамичностью [14]. Для нее характерны множественность путей проведения сигнала, дублирование и взаимозаменяемость своих элементов, быстрый возврат к равновесному состоянию. Этим объясняется сложность адекватного фармакологического

вмешательства в работу каскадной системы активации тромбоцитов [15]. Более детальное изучение механизмов передачи сигнала, системы вторичных мессенджеров, принципов регуляции Ca-обмена в тромбоцитах позволит ближе подойти к созданию высокоспецифичных и малотоксичных препаратов нового поколения.

Литература

1. *Linden M. D., Jackson D. E.* Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis // *Int. J. Biochem. Cell Biol.*— 2010.— Vol. 42 (11).— P. 1762–1766.
2. *Angiolillo D. J., Ueno M., Goto S.* Basic principles of platelet biology and clinical implications // *Circ. J.*— 2010.— Vol. 25, № 74 (4).— P. 597–607.
3. *Valiyaveetil M., Podrez E. A.* Platelet hyperreactivity, scavenger receptors and atherothrombosis // *J. Thromb. Haemost.*— 2009.— Vol. 7, № 1.— P. 218–221.
4. *Rafferty M., Walters M. R., Dawson J.* Anti-platelet therapy and aspirin resistance — clinically and chemically relevant? // *Curr. Med. Chem.*— 2010.— Vol. 17 (36).— P. 4578–4586.
5. Aspirin resistance / *J. W. Eikelboom, J. Hirsh, J. I. Weitz et al.* // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 200–201.
6. *Amsterdam E. A.* Clopidogrel in the management of acute coronary syndromes: indications, results, obstacles // *Crit. Pathw. Cardiol.*— 2009.— Vol. 8 (2).— P. 49–54.
7. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee // *Lancet.*— 1996.— Vol. 348.— P. 1329–1339.
8. *Mitka M.* Results of CURE trial for acute coronary syndrome // *JAMA.*— 2001.— Vol. 285.— P. 1828–1829.
9. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) / *M. E. Bertrand, H. J. Rupprecht, P. Urban, A. H. Gershlick* // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102.— P. 624–629.
10. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study / *S. R. Mehta, S. Yusuf, R. J. Peters et al.* // *Lancet.*— 2001.— Vol. 358.— P. 527–533.
11. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / *S. R. Steinhubl, P. B. Berger, J. T. Mann et al.* // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 2411–2420.
12. Effects of pretreatment with clopidogrel on non-emergent percutaneous coronary intervention after fibrinolytic administration for ST-segment elevation myocardial infarction: a Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 study / *C. M. Gibson, S. A. Murphy, Y. B. Pride et al.* // *Am. Heart J.*— 2008.— Vol. 155.— P. 133–139.
13. *Garton M.* COMMIT/CCS-2 studies // *Lancet.*— 2006.— Vol. 368.— P. 642–643.
14. Platelet interactions as therapeutic targets for prevention of atherothrombosis / *J. Smid, R. Braun-Dullaeus, M. Gawaz, H. F. Langer* // *Future Cardiol.*— 2009.— Vol. 5 (3).— P. 285–296.
15. *Ling G., Oubiagele B.* Oral antiplatelet therapy in the secondary prevention of atherothrombotic events // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*— 2009.— Vol. 9 (3).— P. 197–209.

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ У ВИКОРИСТАННІ АНТИТРОМБОЦИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ АТЕРОТРОМБОТИЧНИХ ПОДІЙ

О. С. ДУХАНІН, М. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ

Розглянуто механізми дії та клінічне застосування сучасних лікарських засобів для антитромботичної профілактики й терапії різних форм атеротромбозу.

Ключові слова: атеротромбоз, антитромбоцитарні речовини, фармакологічна блокада.

MODERN TENDENCIES IN ADMINISTRATION OF ANTITHROMBOCYTE MEDICATION IN PREVENTION OF ATHEROTHROMBOTIC EVENTS

A. S. DUKHANIN, N. L. SHIMANOVSKY

The mechanisms of action and clinical application of modern medication for antithrombotic prevention and therapy of various forms of atherothrombosis are featured.

Key words: atherothrombosis, antithrombocyte substances, pharmacological blockade.

Поступила 24.02.2011