

ТОЧКА ЗРЕНИЯ: АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ОТ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТОВ К СТАТИНАМ И ОКСИДУ АЗОТА. РЕАЛЬНО ЛИ?

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская

Казанский государственный медицинский университет

Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: от быстродействующих антиагрегантов к статинам и оксиду азота. Реально ли?

И.А. Латфуллин, А.А. Подольская

Казанский государственный медицинский университет

В обзоре рассматриваются механизмы атеротромбоза при атеросклерозе коронарных артерий. Обсуждается механизм действия и клиническая эффективность антитромботических и антитромбоцитарных средств, таких как ацетилсалициловая кислота, варфарин, тиклопидин и клопидогрель. Приводятся данные по изучению новых антитромбоцитарных средств: селективных ингибиторов и антагонистов рецепторов тромбоксана, блокаторов тромбоцитарных рецепторов гликопротеидов GPIIb/IIIa. Обсуждается возможность клинического использования дополнительных антитромбоцитарных свойств статинов, их связь со стимуляцией продукции оксида азота, мощного эндогенного антитромбоцитарного фактора. Приводятся примеры других донаторов оксида азота и стимуляторов его эндогенного синтеза.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромбоцитарные средства, ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрель, варфарин, рецепторы гликопротеидов GPIIb/IIIa, статины, оксид азота.

РФК 2006; 3: 37–45

Antithrombotic therapy of ischemic heart disease: from fast acting antiaggregants to statines and nitrate oxide. Is it real?

I.A. Latfullin, A.A. Podolskaya

Kazan State Medical University

Mechanisms of atherothrombosis in atherosclerosis of coronary arteries are described. Mechanism of action and clinical efficiency of antithrombotic and antiplatelet medicines such as acetylsalicylic acid, warfarin, ticlopidine and clopidogrel are discussed. Study data on new antiplatelet drugs are given: selective thromboxane inhibitors, antagonists of thromboxane receptors, blockers of platelet receptors for glycoproteins GPIIb/IIIa. Possibility of clinical use of additional antiplatelet features of statines is discussed, as well as their connection to stimulation of nitrate oxide production, powerful endogenous antiplatelet factor. Examples of other donators of nitrate oxide and activators of its endogenous synthesis are given.

Key words: atherothrombosis, antithrombocyte means, acetylsalicylic acid, ticlopidine, clopidogrel, warfarin, receptors of glycoproteins GPIIb/IIIa, statines, nitrate oxid.

Rational Pharmacother. Card. 2006; 3: 37–45

Повреждение атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием является основным патогенетическим механизмом ее роста и причиной развития осложнений атеросклероза, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС). Развитие окклюзии артерии подразделяют на две стадии: 1) организация и рост атеросклеротической бляшки; 2) тромбоз на бляшке вследствие ее разрыва или расщепления. Ключевым звеном в этом процессе является активация тромбоцитов. Весь процесс получил название атеротромбоз, так как тромботическая окклюзия артерии развивается только на месте подлежащей бляшки.

Атеросклеротические бляшки в зависимости от состава могут отличаться той или иной степенью предрасположенности к разрыву ("ранимостью"). Бляшки без липидов или с минимальным их содер-

жанием, состоящие преимущественно из фиброзной и склеротической ткани, характеризуются как фиброзные, а с умеренным или высоким содержанием жиров – как липидные. Показано, что фиброзные бляшки преобладают у больных стабильной стенокардией (90%), а липидные – у больных стенокардией покоя (81%). Основная причина "ранимости" бляшек (по P. Libbi) заключается в их капсуле (наружной покрывке), где снижен синтез коллагена и повышено его разрушение. Следующий фактор, от которого зависит подверженность бляшки разрыву (E. Falk и соавт.), механическая "усталость" ее фиброзной оболочки, которая является результатом длительного циклического напряжения под влиянием огромного числа периодов сжатия и растяжения. Это зависит от месторасположения бляшки.

Еще один фактор, ослабляющий капсулу, – это

воспаление внутри бляшки, сопровождающееся инфильтрацией ее "покрышки" макрофагами. Воспалительная реакция (в частности, подтверждается показателями С-реактивного белка) в последние годы признается одним из наиболее вероятных механизмов, способствующих ослаблению капсулы бляшки и последующему ее разрыву.

У большинства больных атеросклерозом имеется поражение более одного сосуда. Пациенты, у которых ранее проявлялись атеротромботические осложнения, представляют группу высокого риска смерти не только вследствие возможного их повторения в том же сосуде, но также и в других сосудах. Поэтому атеротромбоз должен рассматриваться как маркер распространенного атеросклероза в сосудах и как предиктор будущих ишемических осложнений [10].

Тромбообразование происходит в 3 стадии: 1) циркулирующая кровь соприкасается с поврежденным эндотелием сосуда, являющимся тромбогенной поверхностью; 2) тканевой фактор инициирует последующий каскад реакций тромбоцитов в виде их адгезии, агрегации и высвобождения при этом аген-

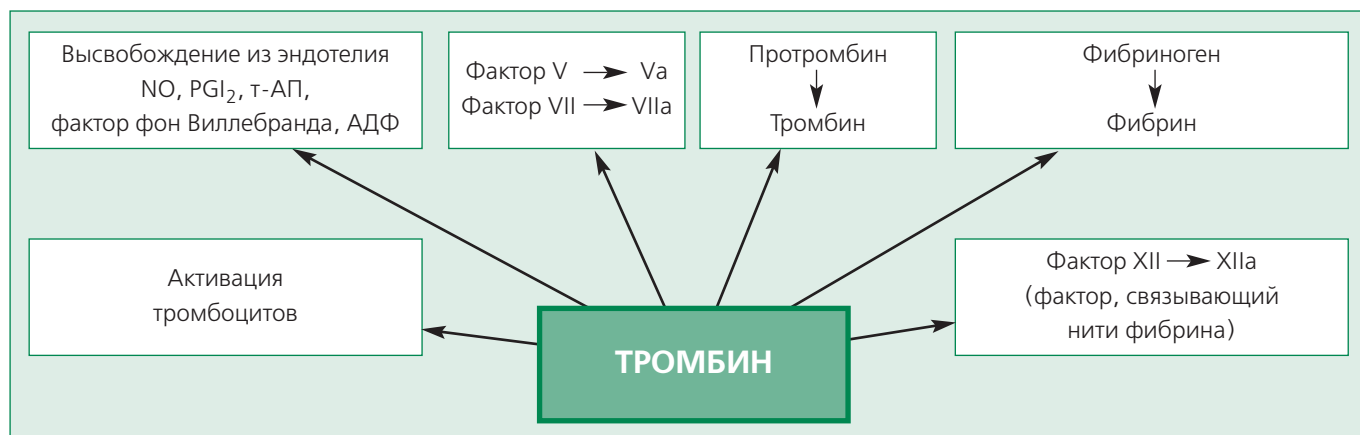
ногена, как и повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови, является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (G. Montalescot и др., 1998).

Среди активаторов тромбоцитов наиболее активным и физиологически важным фактором является тромбин. Кроме тромбина, активаторами тромбоцитов являются фактор активации тромбоцитов (с участием тромбина и коллагена), АДФ, адреналин, норадреналин, тромбоксан A₂ (TxA₂), коллаген и фактор фон Виллебранда (S.N. Petersen, E.G. Lapetina, 1994; V. Fuster, V. Verstraete, 1997).

Способность тромбоцитов реагировать на действие различных активаторов тормозится антагонистами тромбоцитов – простагландинами PGE₁ и PGI₂. Простагландины образуются в эндотелиальных клетках и высвобождаются в кровяное русло, где и оказывают тормозящее действие на функцию тромбоцитов.

Следовательно, применение антитромботической терапии является патогенетически обоснованной необходимостью воздействия на течение ИБС. В группе

Участие тромбина в процессе коагуляции (по V. Fuster, M. Verstraete, 1997)



тов, вызывающих вазоконстрикцию и усиливающих дальнейшую агрегацию тромбоцитов; 3) агрегированные тромбоциты при их адгезии к месту локального повреждения сосуда создают отрицательный заряд, что приводит к запуску механизма образования тромбина и фибрина. Тромбин является очень мощным стимулятором агрегации и адгезии тромбоцитов, обеспечивает превращение фибриногена в фибрин, что приводит к образованию тромба (см. схему).

Уже в начальной стадии тромбообразования дополнительную роль играют гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, находящиеся на мембранах тромбоцитов, которые после активации связывают фибриноген. Известно, что существует взаимосвязь между уровнем фибриногена в плазме крови и коронарными осложнениями, т.е. повышенный уровень фибри-

антитромботических лекарственных средств «быстрого реагирования» эталонным препаратом является ацетилсалициловая кислота (АСК) – дезагрегант первого поколения, антитромбоцитарные свойства которого впервые были обнаружены в 1950 г. Кроме АСК, рассмотрим и тиаенопиридины (тиклопидин, клопидогрель), также обладающие сильным антиагрегационным действием. Появились новые сведения о влиянии статинов и оксида азота на гемостаз.

АСК подавляет как синтез тромбоксана в тромбоцитах, так и синтез простагландина в эндотелиальных клетках сосудов. АСК необратимо блокирует активность фермента циклооксигеназы тромбоцитов, что приводит к подавлению синтеза простагландинов, в частности PGI₂, который обладает антитромбогенной (антиагрегационной) активностью в течение всего периода жизни клетки (7-10 дней). Однако цикло-

оксигеназа тромбоцитов и эндотелия обладает разной чувствительностью к АСК. Аспирин – один из наиболее часто назначаемых препаратов, его регулярно принимают 6-9% популяции [41], имеются показания класса IА для лечения различных форм коронарной болезни [32], он инактивирует изофермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) преимущественно в зрелых мегакариocyтах. Учитывая, что ежедневное обновление пула тромбоцитов составляет около 10%, то однократный прием аспирина способен практически полностью прекращать синтез TxA_2 . Уже в дозе 50 – 100 мг аспирин эффективно подавляет синтез TxA_2 в тромбоцитах, оказывая значительно меньшее влияние на образование в эндотелии простациклина. Следовательно, если образование TxA_2 в тромбоцитах блокируется на длительный период, то действие АСК на синтез простациклина менее продолжительно, поскольку клетки эндотелия способны ресинтезировать фермент ЦОГ-1, что ведет к восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации [3]. Это мало известно, и, назначая АСК [9], врачи испытывают определенные затруднения при выборе дозы, поскольку не было выявлено различий в эффективности использования высоких (500-1500 мг/сут), средних (160-325 мг/сут) или низких (75-150 мг/сут) доз АСК, но все же большинство врачей используют (как мы считаем из-за геморрагических осложнений) дозы 75-150 мг/сут. Оказалось, что именно такие дозы АСК снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клиническая эффективность АСК подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями и мета-анализами. Объединенный анализ результатов 65 исследований, включавших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал, что прием АСК на 23% снижает суммарный риск развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сосудистой смерти. В малых дозах (75 – 150 мг/сут) АСК способна вызвать снижение риска смерти у больных с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда (ОИМ), эффективна при вторичной профилактике у больных, перенесших ИМ, с заболеваниями периферических артерий, при мерцательной аритмии, а также уменьшает риск развития инсульта и риск смерти больных с цереброваскулярными заболеваниями [6]. Заслуживают внимания результаты исследования HOT, в котором назначение АСК в дозе 75 мг/сут снижало общий риск основных сердечно-сосудистых событий на 15%, а риск ИМ – на 36% [24].

Для вторичной профилактики ИБС рекомендуемыми дозами являются суточные дозы АСК от 75 до 325 мг (часто 160 мг/сут). Для первичной профилактики ИБС можно рекомендовать прием АСК толь-

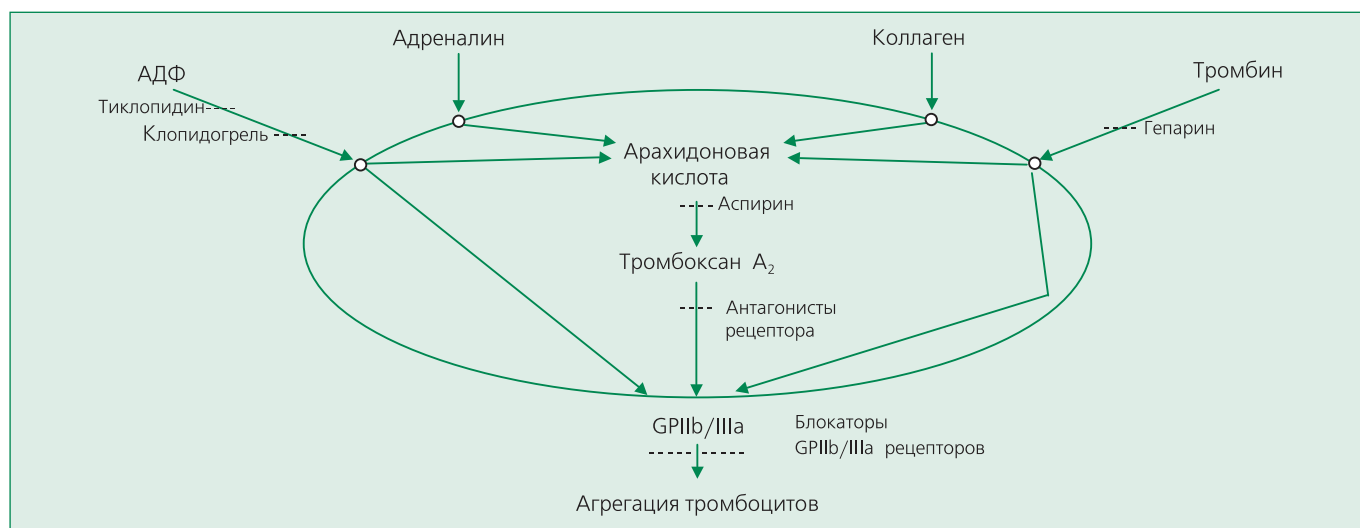
ко мужчинам старше 50 лет, имеющим неконтролируемые факторы риска, за исключением неконтролируемой артериальной гипертензии [10]. К недостаткам АСК относятся: блокада только одного пути активации тромбоцитов (связанного с ингибированием циклооксигеназы и образованием тромбоксана A_2), торможение синтеза простациклина эндотелием, раздражение и поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диспепсия, язва и кровотечения), анафилаксия, бронхоспазмы и бронхиальная астма, обострение подагры (АСК ухудшает секрецию уратов), учащение вазоспастической стенокардии, повышение АД. Побочные эффекты АСК (язвенно-геморрагический и геморрагический) менее выражены у пациентов, получающих АСК в дозе 75-150 мг/сут. Дополнительную безопасность обеспечивают кишечнорастворимые формы (КРФ) АСК (например, ТромбоАС, широко применяемый в клинике, но нет исследований по эффективности, в частности, при ИБС). Однако исследования последних лет показали, что КРФ АСК не столь безопасны, как это предполагалось ранее. На фоне их приема у ряда пациентов обнаруживались эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка, иногда плохо поддающиеся лечению антагонистами H_2 – рецепторов и антацидами [13]. Отмена КРФ АСК приводила к рубцеванию этих поражений у подавляющего большинства больных. Применение КРФ АСК также может спровоцировать поражение кишечника, так как после приема вся доза препарата поступает в этот отдел желудочно-кишечного тракта [13]. Все это привело к разработке принципиально новых препаратов, в которых АСК комбинируется с антацидами. На российском лекарственном рынке единственным препаратом такого рода является Кардиомагнил, выпускаемый в виде покрытых пленочной оболочкой таблеток, содержащих 75 и 150 мг АСК и 15,2 мг неабсорбируемого антацида магния гидроксида. Защитное действие неабсорбируемых антацидов на слизистую оболочку желудка обусловлено комплексом эффектов, включая связывание соляной кислоты, инактивацию пепсина, обволакивающее действие. Магния гидрооксид, входящий в состав Кардиомагнила, является быстродействующим антацидом. Это имеет клиническое значение, поскольку АСК быстро всасывается из желудка, поступая в системный кровоток уже через 15–20 мин после приема, а магния гидрооксид, как известно, не влияет на всасывание АСК.

Согласно рекомендациям Европейского и Всероссийского обществ кардиологов прием АСК, при отсутствии противопоказаний, показан всем больным с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) без подъемов сегмента ST на ЭКГ [7]. АСК приносит пользу как в ранние сроки заболевания (первые

24–48 ч после болевого приступа), так и при длительной вторичной профилактике. Лечение надо начинать как можно раньше после возникновения подозрения на обострение ИБС. Если больной до этого не принимал АСК, то для своевременного и быстрого эффекта первая доза должна быть более высокой (325 мг/сут), таблетку, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой, нужно разжевать и запить водой, прополаскивая рот. Поддерживающая доза АСК 75 – 160 мг/сут. Однако имеются доказательства, что назначение АСК при ОКС не в полной мере эффективно (очевидно, в случаях резистентности к АСК) и примерно 20% больным, перенесшим ОКС, в течение первого же года требуется повторная госпитализация [9]. Следует подчеркнуть, что больные, получавшие АСК новые эпизоды обострения ИБС переносят гораздо легче, чем пациенты со схожей картиной заболевания, но без предшествовавшего приема АСК. Учитывая очень низкую стоимость АСК, простоту применения и объем клинического опыта, доминирующее положение АСК как антитромбоцитарного препарата вряд ли на сегодняшний день будет оспорено какими-либо новыми или уже существующими препаратами. Поэтому АСК сохраняется в стандартных схемах лечения больных ИБС и, учитывая неполную возможность блокады активированных (как правило, крупных) тромбоцитов (а именно их активацией объясняют повторные случаи ОКС), возникает потребность усиления действия АСК благодаря комбинации с другими антитромботическими средствами, отличающимися по механизму действия от последней [19]. Такими могут быть тиенопиридины, оральные антикоагулянты (варфарин, аценокумарол). Однако для граждан РФ немаловажное значение имеет их стоимость.

В настоящее время из оральных антикоагулянтов (ОАК) наиболее широко применяется варфарин. Под

влиянием варфарина происходит снижение уровня прокоагулянтов – факторов II, VII, IX, X. Варфарин не оказывает прямого воздействия на уже образовавшийся тромб. Цель лечения варфарином заключается в том, чтобы предотвратить возникновение тромбов и дальнейшее увеличение их размеров, а также препятствовать вторичным тромбоэмболическим осложнениям, которые могут закончиться серьезными и, возможно, фатальными последствиями [8]. Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы варфарина определяются через 8-12 ч, максимальный эффект проявляется спустя 72-96 ч, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней. Терапию варфарином рекомендуется начинать с 2,5-5 мг один раз в день в фиксированное время. Более низкие стартовые дозы показаны пациентам старше 60 лет, с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью. При наличии противопоказаний к приему АСК варфарин может быть альтернативой для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Пациентам с мерцательной аритмией, застойной сердечной недостаточностью и выраженной дисфункцией левого желудочка с этой целью более целесообразно применять варфарин. МНО следует поддерживать в пределах 2,5 [МНО – международное нормализованное отношение, представляет собой математическую коррекцию, стандартизирующую протромбиновое время (ПВ) отдельных тромбопластинов, имеющих различную чувствительность. Для этого определяют протромбиновое отношение (ПВ больного: ПВ контрольной плазмы), которое затем возводят в степень, равную МИЧ (международный индекс чувствительности – указывается при маркировке производимого тромбопластина)]. Возможно сочетание низких доз аспирина (75-80 мг/сут) и



Активация тромбоцитов (по Peterson и Mark с изменениями)

низких доз варфарина для первичной профилактики ИБС у мужчин с очень высоким риском ее развития (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и их сочетание). МНО=1,5. Мы применяем сочетание варфарина и АСК при сохранении протромбинового индекса на фоне АСК до 95% и более.

Тиенопиридины (тиклид, клопидогрель) препятствуют активации тромбоцитов через механизмы, отличные от действия АСК (см. рисунок).

Тиенопиридины тормозят агрегацию тромбоцитов, блокируя рецепторы АДФ- индуцированной активации IIb/IIIa рецепторов на мембранах тромбоцитов, и не оказывают влияния на циклооксигеназу. По данным исследования CATS (1989), тиклопидин в дозе 250 мг 2 раза в сутки у 1072 больных с тромбоэмболическим инсультом при вторичной профилактике снижал частоту возникновения повторного инсульта, ИМ и смертность от сосудистых заболеваний, однако не влиял на общую смертность [14]. Применение тиклопидина существенно ограничивается двумя недостатками. Прежде всего замедленное начало действия (через 24 – 48 ч) на агрегацию тромбоцитов препятствует его применению при неотложных состояниях, например, при ОКС. Кроме того, тиклопидин обладает рядом побочных эффектов. Некоторые из них (кожные и желудочно-кишечные) приводили к преждевременному прекращению приема препарата, более редкие (нейтропения, тромбоцитопения) требуют обязательного лабораторного контроля. Большинство побочных эффектов связано с длительностью приема препарата, поэтому рекомендуемый срок лечения тиклопидином 4-6 нед.

В настоящее время возрос интерес к применению тиенопиридинов, особенно после появления препарата следующего поколения – клопидогреля, который был зарегистрирован в РФ в 1998 г. для профилактики обусловленных тромбозом острых сердечно-сосудистых состояний. Клопидогрель отличается от тиклопидина значительно лучшей переносимостью (включая отсутствие серьезных гематологических осложнений), быстротой наступления эффекта (через 2 ч после приема в дозе 75 мг), возможностью назначения препарата один раз в сутки, совместимостью с большинством средств, используемых для лечения ИБС. Несколько рандомизированных исследований и регистров было посвящено сравнению тиклопидина и клопидогреля при коронарном стентировании [3]. В 2002 г. Bhatt с соавт. при мета-анализе результатов этих исследований [31] получили свидетельства большей эффективности клопидогреля при оценке его влияния на риск таких событий, как сердечная смерть, ИМ и необходимость повторной реваскуляризации подвергнутого стенти-

рованию сосуда. Смертность у получавших клопидогрель больных оказалась на 45% ниже, чем при применении тиклопидина. Частота других составляющих комбинированной конечной точки (ИМ, повторное вмешательство на стентированном сосуде) при применении клопидогреля также была достоверно ниже [2]. Сегодня для получения аддитивного эффекта нередко необходима комбинация 2 антиагрегантов, отличающихся по механизму действия (например, АСК и клопидогреля). Это подтверждено в исследовании CURE, в которое было включено 12 562 больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, а длительность наблюдения составила 3–12 мес. Клопидогрель применялся однократно в нагрузочной дозе 300 мг, что обеспечивало быстрое достижение терапевтической концентрации, а затем по 75 мг в дополнение к 75 – 325 мг АСК. При данной комбинации, в сравнении с монотерапией АСК, снижение риска развития ИМ, инсульта, сосудистой смерти составило 20%. Результаты данного исследования дают основания рекомендовать комбинацию клопидогреля с АСК всем больным с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ, оптимальная доза АСК при комбинации с клопидогрелем составляет 75–100 мг/сут. В исследовании MATCH 7599 пациентов высокого риска с недавно перенесенным ишемическим инсультом или транзиторным нарушением мозгового кровообращения и по крайней мере одним дополнительным сосудистым фактором риска получали клопидогрель в дозе 75мг/сут [2]. Они были рандомизированы к приему АСК и плацебо, продолжительность исследования и последующего наблюдения составили 18 мес. Комбинированная первичная конечная точка включала ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сосудистую смерть или повторную госпитализацию по поводу острых ишемических событий (транзиторное нарушение мозгового кровообращения, стенокардия или ухудшение течения периферического сосудистого заболевания). Сердечно-сосудистая патология, отмеченная в этом исследовании, наблюдалась у 16,7% больных в группе клопидогреля и 15,7% пациентов, получавших клопидогрель в сочетании с АСК. В последней группе чаще наблюдались эпизоды угрожающих жизни кровотечений – 2,6% против 1,3% при приеме одного клопидогреля. Таким образом, в данном исследовании было показано, что по результатам 18 мес лечения риск кровотечений перевешивает пользу от добавления к клопидогрелю АСК, хотя в острой фазе кратковременное совместное применение препаратов может быть эффективным (Lancet 2004; 364: 305-307, 331-337)

В длительном исследовании CAPRIE (1995-1996) у 19 185 больных с перенесенными ИМ, инсультом или с заболеваниями периферических сосудов лече-

ние клопидогрелем в дозе 75 мг/сут в сравнении с результатом лечения АСК в дозе 325 мг/сут в течение в среднем 1,91 года привело к относительному снижению риска ишемического инсульта, ИМ или смерти (сосудистые причины) на 8,7% по сравнению с АСК [22].

Таким образом, антитромбоцитарная терапия (АСК, тиклид, клопидогрель, варфарин) является основой длительного (базовой терапией) медикаментозного воздействия на течение ИБС, способствует снижению сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия, мерцательная аритмия, безболевого ишемия миокарда).

В последние годы успехи экспериментальной фармакологии способствовали созданию новых подгрупп антитромбоцитарных средств: 1) более селективных ингибиторов продукции TxA_2 , 2) антагонистов рецепторов TxA_2 и 3) антагонистов рецепторов тромбоцитов. Из первых пока только препарат КС-764 проходит экспериментальное исследование, из вторых (антагонисты рецептора TxA_2) предполагалось, что кроме антитромботической активности, возможно, будут иметь прямой кардиопротективный эффект при развитии ишемии миокарда или после эпизода тяжелой ишемии миокарда. Но препарат сулотробан (в дозе 800 мг 4 раза в сутки) пока заметно уступает аспирину в дозе 325 мг/сут (исследование M-Heart II, 1995). Другие препараты этой группы – ридогрель и пикотамид еще изучаются на животных. Лучшие перспективы у препаратов третьей группы (антагонисты рецепторов тромбоцитов). Показано, что обязательным конечным звеном в агрегации тромбоцитов, несмотря на иницирующие стимулы, является связывание фибриногена с активированным гликопротеиновым комплексом GPIIb/IIIa мембраны тромбоцитов. Возможно, что ингибиторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa могут оказаться лекарственными средствами, способными противодействовать клеточной адгезии и тем самым тормозить завершающий этап агрегации тромбоцитов. Предложена классификация антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов (по Lefkovitz J., Topol E.J., 1996):

1) моноклональные антитела к GPIIb/IIIa – патентованные названия абциксимаб и РеоПрог;

2) дезинтегрины, или класс RGD – пептидов с наличием аминокислотной последовательности аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (Арг-Гли-Асп) – барбури, МК-852, DMP-728, TP-9201, SC-54701, G4120;

3) KGD-пептиды с аминокислотной последовательностью лизин-глицин-аспарагиновая кислота (Лиз-Гли-Асп) – интегрелин, эпифибатид;

4) производные пептидов для парентерального введения – ламифибан, тирофибан (шифр МК-383);

5) препараты, действующие при приеме внутрь – ксемилофибан (SC-54684), фрадафибан (BIBU-104 и GR-144053).

Показано, что фрадафибан обладает высоким сродством, а также селективностью в отношении рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов человека и в условиях *in vitro* способен в значительной степени тормозить агрегацию тромбоцитов. Однако он имеет высокую полярность и из-за этого низкую абсорбцию после приема внутрь. Препарат абциксимаб отличается от интегрелина относительно большей молекулярной массой и большим сродством к рецепторам тромбоцитов GPIIb/IIIa, более продолжительным периодом полувыведения, более постепенным восстановлением нормальной функции тромбоцитов после прекращения его инфузии. Интегрелин отличается от RGD пептидов большей специфичностью к рецепторам тромбоцитов GPIIb/IIIa. Ламифибан и тирофибан обладают относительной специфичностью к рецепторам тромбоцитов GPIIb/IIIa.

Изучение препаратов антагонистов рецепторов GPIIb/IIIa тромбоцитов у больных проводили в нескольких крупных клинических исследованиях (EPIC, EPILOG, CAPTURE, RAPPORT) в связи с тем, что они способны тормозить активность тромбоцитов в атеросклеротической бляшке, в частности, в коронарных артериях. Рецептор GPIIb/IIIa на поверхности мембран тромбоцитов участвует в связывании циркулирующего фибриногена или фактора Виллебранда, а также в перекрестном связывании тромбоцитов как конечном звене общего механизма, ведущего к агрегации тромбоцитов.

В настоящее время блокаторы рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIIa изучаются в лекарственной форме только для внутривенного введения, поэтому их применение пока ограничено больничными условиями (возможно, из-за наличия риска кровотечения, и высокой стоимости этих препаратов).

В последние два десятилетия интенсивно изучаются статины как гиполипидемические средства. В известном исследовании 4S впервые было показано, что на фоне весьма благоприятного влияния на показатели липидограммы уменьшилась на 30% общая летальность и на 42% летальность от ИБС. По первым данным объяснить этот факт не представлялось возможным, но оказалось, что статины обладают многочисленными плейотропными эффектами, одним из которых является действие на гемостаз [35]. Представители группы статинов различаются по многим характеристикам (гемодинамической активности, длительности пребывания в кровотоке, растворимости в жирах, путях обмена и выведения) [40]. Это

позволяет предполагать, что выраженность и скорость наступления многих эффектов препаратов данной группы различны. В 2003 г. в отечественной литературе появилось сообщение об изменениях некоторых маркеров воспаления и характеристик функционального состояния тромбоцитов [15]. Эти же авторы [16] изучали сравнительные изменения показателей гемостаза на фоне раннего краткосрочного (2 нед) приема аторвастатина (в дозе 10 и 40 мг/сут) и правастатина (40 мг/сут) у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ с практически одинаковыми исходными средними значениями ХС ЛПНП. Хорошо известно, что некоторые статины оказывают выраженное антитромботическое действие, в частности, прием правастатина в дозе 40 мг/сут у больных ИБС с гиперхолестеринемией в течение 2,5 мес. сопровождался уменьшением размеров тромбоцитарного тромба [26], причем площадь тромбоцитарных отложений стала такой, как у больных контрольной группы, страдающих ИБС без гиперхолестеринемии. В отношении аторвастатина близкие данные получены на кроликах при моделировании дислипидемии [20]. Это, по-видимому, связано с тем, что у людей гиперхолестеринемия ассоциируется с активацией тромбоцитов, что определяется по увеличению образования TxA_2 (см. рисунок). Лечение больных статинами (симвастатином) в дозе, которая приводит к снижению уровня ХС ЛПНП на 30-40%, нормализует нарушенную активность тромбоцитов и снижает экскрецию метаболита тромбоксана на 50% по сравнению с плацебо (Notarbartolo A. и соавт., 1995).

Е.В.Покровская и соавт.[16] обнаружили, что применение правастатина сопровождалось относительно быстрым снижением показателей, характеризующих образование фибрина, тогда как прием аторвастатина приводил к относительно раннему снижению фактора Виллебранда, более выраженному при большей дозе препарата. Полученные данные особенно интересны тем, что на фоне аторвастатина (40 мг/сут) выявлено снижение спонтанной агрегации тромбоцитов к концу 2-й недели, тогда как при приеме правастатина снижался уровень комплекса тромбин-антитромбин (ТАТ) на 10,17% к 7-му дню и на 17% к 14-му дню от исходной величины. Таким образом, при применении 2 препаратов класса статинов обнаружены разнонаправленные изменения характеристик гемостаза, отражающих, видимо, преимущественное влияние этих средств на разные звенья системы: правастатина – на образование тромбина и фибрина, а аторвастатина – на активность тромбоцитов и функцию эндотелия. Можно предположить, что применение рассмотренных статинов может быть средством выбора при ОКС: вначале предпочтительнее лечение правастатином (он

снижает образование тромбина и фибрина, а ОКС без подъемов сегмента ST на ЭКГ – это тромбоз различной степени выраженности над надрывом атеросклеротической бляшки или эрозией эндотелия коронарной артерии), а затем (через 14 дней) назначить аторвастатин (липофильный препарат), влияющий на активность тромбоцитов – уменьшает их дегрануляцию, что сопровождается уменьшением выделения фактора Виллебранда и падением его уровня в плазме крови. Если учесть, что одновременно аторвастатин (в эксперименте) вызывал увеличение экспрессии в тромбоцитах мДНК синтазы оксида азота эндотелиального типа (eNOS) [16], то применение его становится средством выбора для последующего патофизиологически оправданного длительного лечения больных ИБС.

Оксид азота (NO), наряду с регуляторными функциями (реализуется генерацией его из L-аргинина), влияет и на процессы свертывания крови [34,36]. Механизм его антитромбогенного действия обусловлен ингибированием экспрессии адгезивных молекул сосудистого эндотелия [19], вследствие чего снижается адгезия форменных элементов крови к сосудистому эндотелию [21,27] и подавляется действие тромбоцитарных вазоконстрикторов (TxA_2 и серотонина) [32]. В тромбоцитах человека обнаружены две изоформы NOS: конститутивная эндотелиальная (ec NOS) и индуцибельная (iNOS) синтазы, которые различаются молекулярной структурой, биохимическими характеристиками и уровнем ферментативной активности [29, 30]. Оказалось, что генерация NO тромбоцитами на порядок выше его генерации лейкоцитами [4,5,26]. Взаимодействие между тромбоцитами и нейтрофилами – важный этап повреждения кровеносных и лимфатических сосудов. Исследования показали, что добавление активированных тромбоцитов к нейтрофилам усиливает генерацию свободных кислородных радикалов и повышает образование розеток тромбоцит-нейтрофил. Освобождающийся NO взаимодействует с супероксидным анионо-радикалом O_2^- и таким образом модулирует воспалительный процесс в сосудистой стенке и внутрисосудистое свертывание [27]. В отличие от простаглицлина, мощного антиагрегантного фактора, продуцируемого сосудистым эндотелием, NO, обладая такими же эффектами, синтезируется не только в эндотелиоцитах, но и в самих тромбоцитах, сдерживая проагрегантное действие TxA_2 и осуществляя тем самым саморегуляцию тромбоцитами собственной активности [11,28]. Генерация NO тромбоцитами человека включает биохимический путь – L-аргинин/NO [37], который характеризуется механизмом обратной связи с короткой петлей; взаимодействие между тромбоцитами и клетками сосудистого эндотелия образует вторую петлю

обратной связи для предотвращения агрегации тромбоцитов [32]. Кроме того, NO облегчает растворение тромбоцитарных агрегатов на поверхности сосудистого эндотелия [36]. NO, генерируемый тромбоцитами, действует на фибринолитическую активность, регулируя освобождение активатора плазминогена [36]. Позитивная корреляция между абсолютной генерацией NO тромбоцитами крови и уровнем фибриногена в плазме крови установлена у доноров [6], у больных с ранением груди [25], при ожоговой болезни [6]. У больных коронарной болезнью выявлена позитивная корреляция между уровнем NO в сыворотке крови и уровнем фибриногена в плазме крови [37].

Изучение влияния аспирина (75 мг/сут) на синтез NO у здоровых добровольцев показало, что аспирин снижает агрегацию тромбоцитов. Повышение уровня NO в плазме крови под влиянием аспирина коррелирует со снижением агрегации тромбоцитов [34]. Аторвастатин (10 мг/сут в течение 1 мес) увеличивает в 1,7 раза активность ее NOS в тромбоцитах пациентов с гиперлипидемией. При этом изменения уровня внутритромбоцитарного NO коррелировали с уровнем холестерина, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов. Следовательно, повышение генерации NO в тромбоцитах под влиянием аторвастатина подвигает тромбоцит к дезагрегации и анти-тромбогенному эффекту [39].

В настоящее время обнаружена способность ново-

го класса отечественных соединений – диазетинов не- ферментативно генерировать NO и активировать гуанилатциклазу, что находится в соответствии с их антиагрегантными свойствами: способностью ингибировать АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов человека и ускорять дезагрегацию агрегированных тромбоцитов [17]. Значительным антиагрегантным эффектом обладают производные N-нитропиразола, которые генерируют NO. Аналогичное образование нитрит-иона происходит и при восстановлении нитроэфиров (нитроглицерин). Важно отметить, что если для реализации гипотензивного эффекта необходима NO-зависимая активация гуанилатциклазы, то для ингибирования агрегации тромбоцитов механизм активации фермента несуществен [17].

Приведенные данные свидетельствуют о важной роли NO, генерируемого сосудистым эндотелием и тромбоцитами. К сожалению, до сих пор отсутствуют комплексные исследования влияния NO на факторы внешнего и внутреннего пути свертывания крови, на факторы фибринолиза и их ингибиторы, на остро- фазные белки крови, принимающие непосредственное участие в процессах гемостаза. Остается надеяться, что решение этих вопросов не только еще более расширит понимание роли NO в процессах гемостаза, но и явится важной основой патогенетической регуляции гемостаза и реологии при различных патологических состояниях [1].

Литература

1. Абакумов М.М., Голиков П.П. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике. Вестн. РАМН 2005;10:53-56.
2. Аверков О.В. Клопидогрель: новые стандарты антитромбоцитарной терапии при внутрикоронарных вмешательствах и возможные перспективы использования. Фарматека 2003; 3: 36-41.
3. Аверков О.В., Атарщикова М.В. Антитромботические средства и чрескожные коронарные вмешательства: спорные вопросы применения клопидогреля. Фарматека 2004;14:32-39.
4. Ванин А.Ф. Биохимия 1998;7:867-869.
5. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Абакумов М.М. и др. Вестн. РАМН 2003;4:23-28.
6. Голиков П.П., Смирнов С.В. Физиол. человека 2003;2:113-117.
7. Грацианский Н.А. При острых коронарных синдромах без подъема сегмента ST комбинация аспирина с клопидогрелем более эффективна, чем один аспирин. Кардиология 2001;41:5.
8. Грацианский Н.А. Результаты сравнения эффективности и безопасности варфарина, аспирина и клопидогреля у больных сердечной недостаточностью. Испытание WATCH. Кардиология 2004;44 (5):79-80.
9. Карпов Ю.А. Роль ацетилсалициловой кислоты в профилактике атеротромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека 2004;8:24-28.
10. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль анти тромботической терапии во вторичной и первичной профилактике ИБС. Сердце 2003; 2(2): 68-71.
11. Марков Х.М. Вестн. РАМН 1996;7:73-78.
12. Задионченко В.С., Данилова Н., Горбачева Е. и др. Опыт применения клопидогреля у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Врач 2003;3:41-43.
13. Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества. Эффективные дозы и пути повышения переносимости. ПМЖ 2003;11:5.
14. Панченко Е.П. Возможности современной анти тромботической терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром. Сердце 2002;1(1): 24-29.
15. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003;1:7-18.
16. Покровская Е.В., Грацианский Н.А., Аверков О.В. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина. Кардиология 2003;6:4-12.
17. Северина И.С. Вopr. мед. химии 2002; Вып. 1: 4-30.
18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (часть 1). Кардиология 1996;36(1):68-83.
19. Староверов И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом. Consilium medicum. 11(2):463-465.

20. Alfon J., Pueyo Palazon C., Royo T., Badimon L. Effect of statins in thrombosis and aortic lesion development in a dyslipemic rabbit model. *Thromb.Haemost* 1999;81:822-827.
21. Bates J.N., Harrison D.G., Myers P. *Basic Res.Cardi* 1991; 86(2): 17-26.
22. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-1339.
23. De la Cruz J.P., Guerrero A, Gonzales-Correa J. A. et al. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 2002; 57:775-780.
24. Hasnson L, Zanchetti A, Carruuthers SG, et al. Benefits of intensive blood pressure lowering and acetylsalicylic acid in hypertensive patients. Pricipal results of Hypertension Optimal Treatmeht (HOT) Stady. *Lancet* 1998;325:755-762.
25. Hirayama A. *Nitric Oxide* 1999; 3: 95-104.
26. Lacoste L., Lam J.Y.T., Hung J. et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1999;332:635-641.
27. Lancaster J.R. *Am.Scientist* 1992; 80:248-259.
28. Mancada S., Higgs A. N. *Engl. J. Med* 1993;329:2002-2012.
29. Marletta M.A. *J.Biol. Chem* 1993; 268:12231-12234.
30. Mehta J.L., Chen L.Y., Mehta P. *J.Lab.Clin.Med* 1995;125:370-377.
31. Bhatt DL et all. Meta-analisis of randomized and registry comparisions of ticlopidine with clopidogrel after stenting. *J. Am. Coll Cardiol* 2002;39:9-14.
32. Patrono C., Bachmann F., Baigent C. et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur. Heart J* 2004;25:166-181.
33. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. *Br.J.Pharmacol* 1990;101:325-328.
34. Richardson G., Hicks S., O Byrne S. et al. *Nitric Oxide* 2002;7:24-26.
35. Rosenson R.S., Tangney C.C. Antiatherotrombotic properties of Statins: implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.
36. Schini-Kerth V.B. *Transfus.Clin.Biol* 1999;6:355-363.
37. Soysal D., Savas S., Susam I. et al. *Anadolu. Kardiyol. Derg.* 2003;3:26-34.
38. Stamler J.S., Simon D.I., Osborne J.A. et al. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA* 1991;89:444-448.
39. Tannous M., Cheung R., Vignini A. *Thromb. Haemost* 1999; 82: 1390-1394.
40. Vangyan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J.Am. Coll.Cardi* 2000; 35: 1-10.
41. Well J., Colin-Jones D., Langman M. et al. Prophylaitic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *B.M.J.* 1995;310:827-830.