

Ольга АНИСИМОВА, К.М.Н.

Современные принципы патогенетического использования

ДЕЗАГРЕГАНТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лекарственные средства, входящие в группу дезагрегантов, предназначены для предупреждения агрегации тромбоцитов и сохранения реологических свойств крови. Известно, что жидкое состояние крови в организме обеспечивается балансом между системами коагуляции и фибринолиза, который с возрастом и при определенных патологических состояниях сдвигается в сторону гиперкоагуляции. Опасность тромбообразования повышена в послеоперационном периоде, при нарушениях мозгового кровообращения, заболеваниях сосудов (как венозного, так и артериального русла), тяжелых инфекциях, аутоиммунных процессах, злокачественных новообразованиях, состояниях длительной иммобилизации и др.

Тромбообразование при атеросклерозе встречается чаще и обусловлено различными причинами, в т. ч. снижением секреции пораженного атеросклерозом эндотелия сосудов простаглицина и усилением синтеза тромбоксана. Наиболее опасными в отношении тромбообразования являются так называемые ранние бляшки, нарушение целостности которых приводит к контакту детрита и липидов с тромбоцитами, ускоренному образованию тромбоцитарно-фибриновой массы, после ретракции сгустка вызывающей окклюзию сосуда с манифестацией сосудистых нарушений.

Другая важная причина, приводящая к тромбообразованию, — это воспалительный процесс в сосудистой стенке. Воспаленный сосудистый эндотелий приобретает способность экспрессировать молекулы адгезии, связывающие интегрированные рецепторы тромбоцитов и стимулирующие их агрегацию. Тромбоциты — кровяные пластинки, размером в 2–8 раз меньше эритроцитов, цитоплазма которых содержит биологические вещества, необходимые для гемостаза. Продолжительность их жизни составляет 7–10 дней. Кроме участия в гемостазе, тромбоциты осуществляют транспорт некоторых веществ, необходимых для ангиогенеза, участвуют в иммунных процессах. Агрегация тромбоцитов в значительной степени регулируется системой тромбоксан-простациклин. Оба соединения образуются из циклических эндо-

пероксидов, являющихся продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты, протекающего по циклооксигеназному пути (ЦОГ) (рисунки).

Тромбоксан A_2 повышает агрегацию и вызывает выраженную вазоконстрикцию. Наряду с тромбоксаном, к индукторам агрегации относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, катехоламины и др. Контаминация этих факторов усиливает агрегацию и адгезивные свойства тромбоцитов, а следовательно, ускоряет тромбогенез.

Полярная роль принадлежит простаглицлину (антиагрегантному простаглицлину), который вследствие стимуляции аденилатциклазы и повышения цАМФ в тромбоцитах и стенке сосуда ингибирует агрегацию форменных элементов крови и вызывает вазодилатацию. В больших дозах простаглицлин угнетает адгезию тромбоцитов к субэндотелию сосуда (где в основном синтезируется). Помимо простаглицлина, агрегацию ингибируют простаглицлин E_1 , гепарин, цАМФ, аденозин, метилксантины, антагонисты серотонина и др.

Функциональная активность тромбоцитов опосредуется большим количеством мембранных рецепторов. Большинство из них представляет собой адгезивные молекулы семейства интегринов. Рецепторный аппарат позволяет тромбоцитам фиксироваться в зонах повреждения и воспаления сосудистой стенки. Часть тромбоцитарных рецепторов вы-

SUMMARY

The author observes drugs applied as disagregants. It is stressed, that to act more effectively on rheologic blood indices and microcirculation processes, the choice of disagregate groups, their dosage and most optimal combination with other drugs should be strictly individual and defined by the state of the patient.

Olga ANISIMOVA, Candidate for MD. **Modern guidelines for the pathogenic use of disagregants in clinical practice.**

полняет функции подавления агрегации посредством продукции аденозина. Профилактика тромбообразования, индуцированного различными патологическими процессами, осуществляется антиагрегантными препаратами (дезагрегантами). Для практических целей основное значение имеют средства, представленные следующими группами:

- ◆ угнетающие циклооксигеназу;
- ◆ активирующие аденилатциклазу;
- ◆ угнетающие фосфодиэстеразу;
- ◆ разного типа действия.

Основным представителем первой группы является ацетилсалициловая кислота (АСК). Механизм действия препарата заключается в торможении агрегации тромбоцитов путем необратимого подавления активности ЦОГ. Благодаря необратимому торможению тромбоцитарной оксигеназы антиагрегантный эффект АСК после однократного приема сохраняется в течение 5–7 дней, что в среднем соответствует продолжительности жизни тромбоцита. По мере увеличения концентрации препарата в крови последовательно развиваются антиагрегантный, затем жаропонижающий, а

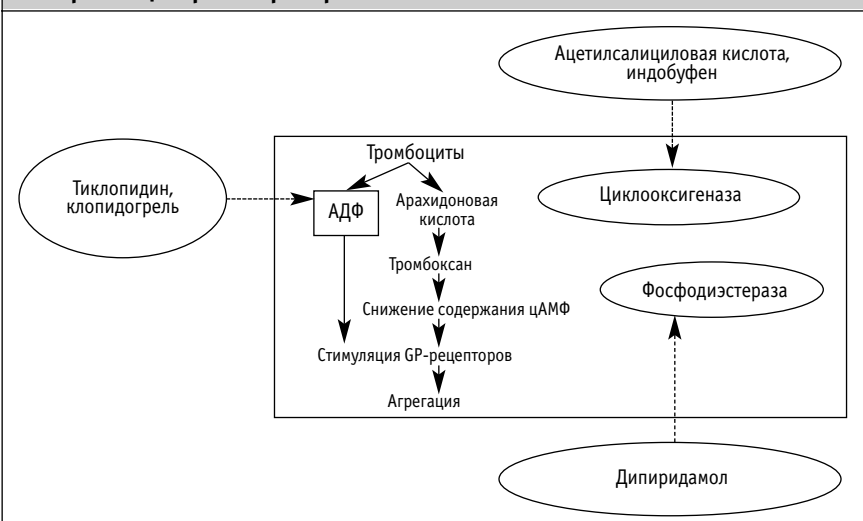
далее урикозурический и противовоспалительный эффекты. В суточной дозе 2–3 г АСК не только подавляет агрегантные функции тромбоцитов, но и снижает синтез фибриногена, повышает фибринолитическую активность крови за счет активации плазминогена, ингибирует синтез витамин К-зависимых факторов свертывания в печени. Правда, наряду с антиагрегантными эффектами большие дозы АСК подавляют синтез простаглицина эндотелием сосудов.

Большое количество исследований показало эффективность назначения АСК больным атеросклерозом для профилактики, особенно вторичной, клинически манифестных форм заболевания — стенокардии, перемежающейся хромоты, ишемических инсультов. Вопрос об эффективной минимальной дозе АСК в качестве дезагреганта все еще остается спорным.

Благоприятные результаты для первичной профилактики ИБС были получены при ее использовании в низких дозах. При назначении 75 мг/сут. АСК снижала у мужчин частоту манифестации ИБС на 22%, инсультов — на 31%, риск повторного инсульта — на 16% (WARSS, 1991). По данным исследования R.Reto (1998), на фоне приема АСК в дозе 500 мг/сут. риск прогрессирования ИБС снижался всего на 3%, а вот частота инсультов увеличивалась на 13%. При использовании АСК в дозе 325 мг/сут. снижение частоты проявлений ИБС на 39% сопровождалось повышением частоты инсультов на 19%. Неудовлетворительными оказались результаты профилактического применения АСК у женщин: влияния на частоту ИБС выявлено не было, а вот частота инсультов увеличивалась. Необнадлежающие показатели были получены и у мужчин, больных артериальной гипертензией без ИБС в возрасте старше 65 лет. Исследование (HOT, 1996) показало в этой группе снижение риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) при одновременном возрастании частоты возникновения инсультов.

Таким образом, применение аспирина с целью профилактики кластеризации эффектов, обусловленных гиперкоагуляцией и прогрессированием патологического процесса, целесообразно в основном у мужчин среднего возраста,

рисунк Пути агрегации тромбоцитов и точки приложения
антитромбоцитарных препаратов



имеющих высокий риск ИБС и контролируруемую артериальную гипертонию.

При манифестации ИБС у больных со стабильной формой стенокардии статистические данные свидетельствуют о предпочтительности применения малых доз аспирина (75–350 мг/сут.). В случае же угрожающего ОИМ доза АСК должна быть увеличена до 500–600 мг/сут. Прием АСК в этой дозе в течение недели, с последующим переходом на поддерживающую, не только способен предотвращать развитие дилатации левого желудочка, но существенно снижает годовичную летальность.

Способностью ингибировать циклооксигеназу обладают и другие нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (Напроксен, Бутадион и др.). Но непосредственно в качестве анти-тромбоцитарных средств они не применяются, т. к. их действие на тромбоциты обратимо.

Применение АСК может ограничиваться проявлениями неблагоприятных побочных лекарственных воздействий. Возможны повышение артериального давления, учащение вазоспастической стенокардии, бронхоспазм у больных астмой, уролитиаз, обострение подагры. Раздражающее действие АСК на ЖКТ и связанные с этим расстройства уменьшаются при использовании кишечнорастворимых форм препарата (Дисприн 300 мг, Аспирин кардио 100 мг, Тромбо Асс и др.). Серьезные кровотечения и геморрагические инсульты при приеме

малых доз АСК встречаются редко. Чаще всего кровотечения при употреблении АСК могут возникать у больных с недиагностированной язвенной болезнью, заболеваниях с повышенной склонностью к кровотечениям, а также при использовании АСК параллельно с другими НПВП и противосвертывающими лекарственными средствами (гепарином, тромболитиками). Тем не менее, риск побочных эффектов на фоне приема АСК существенно перекрывается способностью предотвращать сосудистые катастрофы.

Особого внимания заслуживают исследования последних лет, выявившие антагонизм АСК и других НПВП со многими антигипертензивными средствами вследствие угнетения циклооксигеназного пути синтеза простагландинов I₂, E₂, снижения вазодилатирующего и натрийуретического эффектов. Особенно наглядно антагонизм с кардиопротективными эффектами проявляется в отношении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента АПФ (ИАПФ). У части больных даже незначительные дозы АСК могут блокировать их антигипертензивное действие. Так, прием АСК улучшает прогноз у больных сердечной недостаточностью (СН) на 23% по сравнению с плацебо, но при сочетании с ИАПФ протективный эффект отсутствует даже при низконатриевой диете (SJLD, 1998). По данным ряда исследований, сочетание АСК (350 мг/сут.) с эналаприлом (10 мг) у больных СН не снижа-

ет системное АД, общее периферическое и легочное сосудистое сопротивление, а также не повышает сердечный выброс. Наиболее негативное действие выявлено у больных с низкой фракцией выброса и у пожилых. Другие данные свидетельствуют, что подобные неблагоприятные последствия сочетания АСК с ИАПФ наблюдаются лишь у 12–15% больных. Несмотря на некоторые различия результатов исследований, общерекомендуемыми остаются низкие дозы АСК (100–160 мг), несущественно влияющие на эффекты ИАПФ. Проблемной ситуацией является ОИМ, когда одновременно необходимы высокие дозы АСК и ИАПФ. По данным CONSENSUS II (1997), комбинация эналаприла с АСК приводила к увеличению 30-дневной летальности, при том что эти препараты, назначаемые отдельно, снижали смертность на 9 и 57%. Поэтому при ОИМ целесообразно назначение АСК в дозе 350–600 мг/сут. в первые двое суток, с последующим снижением дозы до 100–150 мг/сут. Оптимальным началом приема ИАПФ следует рассматривать период снижения дозы АСК, т.е. 3–5-й день заболевания. У больных СН при сочетании ИБС и артериальной гипертензии оптимальной является доза АСК 100 мг/сут. При СН другого генеза АСК целесообразно применять в основном только у больных с высоким риском тромбоэмболии, например при наличии эктопических очагов автоматизма в проводящей системе сердца.

Дезагреганты, относящиеся к группе активаторов аденилатциклазы, подавляют агрегацию клеток крови путем сложного механизма воздействия на систему гемостаза, микроциркуляцию крови и гемодинамику, в т. ч. за счет повышения в клетках крови уровня цАМФ и снижения уровня кальция, а также уменьшения экспрессии рецепторов к фибриногену на тромбоцитах. Сильнейшим представителем этих средств является простаглицин, который из-за быстрого распада и способности вызывать синдром «обкрадывания» сам не используется. Производные простаглицина вводят под контролем АД внутривенно, реже внутриартериально (кроме препарата для орального приема Беропроста). Из-за выраженного гемодинамического эф-

фекта производные простаглицина не следует применять при острой ишемии миокарда и в раннем постинфарктном периоде.

На аденилатциклазный механизм гемостаза имеют влияние, но значительно менее выраженное, Трентал, Каптоприл, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, дипиридамо́л. Последний, широко известный как Курантил (представитель III группы дезагрегантов), обладает вазодилатирующей и умеренной дезагрегантной активностью, что в основном реализуется через значительное повышение содержания в тромбоцитах цАМФ и угнетение фосфодиэстеразы. Кроме того, дипиридамо́л тормозит АДФ-опосредованную агрегацию тромбоцитов, обусловленную потенцированием эффектов аденозина. При тяжелом стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий и значительном количестве коллатералей на фоне применения препарата возможно развитие синдрома «обкрадывания». И хотя его оральные формы редко вызывают этот синдром, дипиридамо́л не нашел широкого применения в кардиологической практике и используется преимущественно в качестве дезагреганта. Сходным с ним эффектом обладают пентоксифиллин, папаверин, теофиллин и эуфиллин. Считается, что дипиридамо́л ингибирует агрегацию тромбоцитов в дозе 400 мг/сут., но есть убедительные данные об эффективности меньших доз. Достаточным является назначение 75 мг 3 раза в сутки. По эффективности снижения ишемических транзиторных атак, инсультов и летальности при cerebrovasкулярной патологии дипиридамо́л близок к АСК, а при их совместном применении результативность лечения повышается.

Дезагреганты из группы производных тиенопиридина — тиклопидин и клопидогрел — являются мощными ингибиторами АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Препараты, не блокируя выработку простаглицина, повышают содержание цАМФ, а длительность ингибции тромбоцитарных рецепторов продолжается в среднем в течение 1 недели (время жизни тромбоцитов). Таким образом, путь, по которому реализуется дезагрегантный эффект, иной, чем у АСК.

Тиклопидин и клопидогрел не имеют отрицательных корреляций с кардиопротективным действием ИАПФ. Есть также данные о большей эффективности препаратов, по сравнению с АСК, у больных нестабильными формами стенокардии, вследствие более значительного (особенно это касается клопидогреля) улучшения микроциркуляции. А суммарный риск ишемического инсульта, ОИМ и сосудистой смерти при лечении клопидогрелем в сравнении с АСК снижается на 8,7%. Клопидогрель (Плавикс) по выраженности дезагрегантного эффекта превосходит тиклопидин (Тиклид). Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов в значительно меньших дозах, чем тиклопидин, лучше переносится больными, почти никогда не вызывает лейкопении и нейтропении. Это позволяет применять его достаточно длительно, что актуально для снижения риска развития повторного ишемического инсульта и внезапной смерти. Хорошие результаты, при отсутствии противопоказаний к совместному применению, дает комбинация производных тиенопиридина и АСК. Высокий дезагрегантный индекс имеет одновременный прием тиклопидина (500 мг/сут.) и АСК при стентировании коронарных артерий, у больных cerebrovasкулярной болезнью и облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Еще более эффективно сочетание АСК с клопидогрелем, что было продемонстрировано как у больных стабильной стенокардией, так и при остром коронарном синдроме. По данным исследования CURE (2001), добавление клопидогреля к АСК значительно уменьшает (почти на 40%) частоту крупноочагового инфаркта. Назначение этой комбинации за неделю до баллонной ангиопластики и в течение месяца после нее снижает риск ОИМ. Быстрота получения антиагрегантного эффекта положительно коррелирует с режимом дозирования тиклопидина и клопидогреля, что позволяет ускорить наступление терапевтического эффекта повышением дозировки. Так, если у Тиклида в дозе 250–500 мг/сут. пик действия наступает через 5 дней, то при повышении дозы до 750–1000 мг/сут. препарат начинает работать уже на третьи сутки. Ударные дозы клопидо-

греля (225—300 мг/сут.) подавляют агрегацию форменных элементов в течение первых суток без феномена активизации тромбоцитов при переходе на поддерживающую дозу и отмену препарата. Заключительный этап агрегации — образование тромбоцитарных агрегатов — осуществляется через тромбоцитарные гликопротеиновые рецепторы GP IIb/IIIa и фибриноген. Блокада этих рецепторов ингибирует агрегацию, независимо от этиологического фактора. Препараты, воздействующие на данное звено гемостаза, являются мощными, немедленно действующими антагонистами всех видов агрегации тромбоцитов, потенцируют и пролонгируют действие тромболитических препаратов, поэтому используются в неотложных случаях. Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов в комбинации с гепарином и АСК значительно улучшают исходы ангиопластики. Основным представителем этой группы — абциксимаб — угнетает функции тромбоцитов. Кроме того, препарат, взаимодействуя с интегринами сосудистого эндотелия, оказывает противовоспалительное действие. Абциксимаб применяется для лечения ОИМ и резистентной к другим препаратам нестабильной стенокардии. Но в то же время наличие данных об увеличении летальности на фоне его применения при коронарном синдроме, а также существенное увеличение времени кровотечения (часто более 30 минут), способствующее развитию геморрагий, свидетельствуют о целесообразности использования препарата только при достаточном клинико-диагностическом потенциале и только у больных с высоким риском острого тромбоза коронарных артерий. Новые синтетические ингибиторы IIb/IIIa рецепторов — ламифибан, тирофибан, эптифибатид — в отличие от абциксимаба, имеют высокую эффективность по снижению смертности и частоты ОИМ. Вместе с тем препараты этой группы могут вызывать парадоксальный протромботический эффект вследствие конформации неактивированных рецепторов. Кроме того, убедительные данные за сочетанное применение этих препаратов с другими средствами профилактики и лечения тромбозов в настоящее время отсутствуют. Продолжа-

ются исследования в отношении других представителей этой группы. В целом блокаторы рецепторов GP IIb/IIIa действуют быстро, но их действие кратковременное. Эти ингибиторы агрегации пригодны для кратковременной блокады функции тромбоцитов в критических ситуациях. Этим они отличаются от тиклопидина и клопидогреля, которые пригодны для длительного лечения и обладают значительным последствием. До настоящего времени одним из наиболее часто используемых антитромбоцитарных препаратов остается пентоксифиллин (Трентал, Агапурин). По механизму антитромбоцитарного эффекта этот препарат относится к средствам, блокирующим фосфодиэстеразу и повышающим цАМФ в тканях и форменных элементах. В то же время, кроме комплексного антитромботического действия, пентоксифиллин положительно влияет на микро- и макроциркуляцию крови, функцию эндотелия и метаболизм стенок сосудов. В большей степени улучшая кровообращение в конечностях и ЦНС и несколько в меньшей — сердца, пентоксифиллин, таким образом (как и дипиридамол), относится к группе средств, улучшающих микроциркуляцию крови. При сочетанном применении с фибринолитиками происходит потенцирование эффектов. Данные исследований свидетельствуют, что пентоксифиллин усиливает эффект антигипертензивных средств (ганглиоблокаторов, симпатолитиков), а эффективность его применения коррелирует с режимом дозирования препарата, обуславливаемым клиническим состоянием, массой тела и переносимо-

стью терапии. Неблагоприятные эффекты получены при использовании препарата при ОИМ (повышение летальности на 24%) и при декомпенсированной СН, что диктует необходимость перед применением препарата достигнуть компенсации кровообращения. Есть данные, свидетельствующие о потенцировании препаратом манифестных проявлений ИБС у пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных или коронарных сосудов.

Перечень препаратов, применяемых в качестве дезагрегантов, далеко не исчерпывается настоящим обзором. Продолжают изучаться фармакологические средства с другими механизмами действия на агрегантное состояние крови. Но для эффективного воздействия на реологические показатели крови и процессы микроциркуляции выбор группы дезагрегантов, режим их дозирования и наиболее оптимальное сочетание с другими лекарственными средствами в каждом конкретном случае должны быть строго индивидуальными и определяться состоянием больного.

