

Погляд на проблему

УДК 614.237(477)

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВИКОРИСТАННЯ АНТИТРОМБОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

©О.В. Давидович, В.Ю. Приходько, Н.Я. Давидович, М.В. Олійник

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

РЕЗЮМЕ. У статті наведено дані про використання сучасних антитромботичних засобів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: антитромботичні препарати.

Вступ. Високий рівень смертності від серцево-судинних захворювань, що займає перше місце серед різних причин смерті у населення України, значною мірою обумовлений захворюваннями, в основі яких лежить розвиток атеротромбозу (близько 50 тис. інфарктів та 130 тис. інсультів щорічно). В зв'язку з цим, необхідність попередження та раннього виявлення ризику розвитку судинних катастроф не викликає сумніву. Найбільш широко вживаним препаратом, ефективність якого доведена багатьма дослідженнями, є ацетилсаліцилова кислота (аспірин) [1, 2].

Основна частина. В основі механізму дії аспірину лежить здатність незворотно інгібувати циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), яка міститься в тромбоцитах та сприяє перетворенню арахідонової кислоти на ендопероксиди простагландинів, а відтак на тромбоксан A_2 , у судинній стінці – утворенню простацикліну I_2 (тромбоксан A_2 є потужним вазоконстриктором і активатором адгезії та агрегації тромбоцитів, а простациклін I_2 – вазодилататором і дезагрегантом). Аспірин швидко всмоктується в шлунку і верхніх відділах кишок. Максимальний рівень його в плазмі крові спостерігається через 15 – 20 хв. Агрегація тромбоцитів гальмується вже через 1 год. Період напіввиведення становить 15 – 20 хв. Незважаючи на швидке виведення аспірину з кровотоку, спричинене ним інгібування активності тромбоцитів утримується впродовж усього їх життя внаслідок незворотної інактивації ЦОГ-1. Оскільки середня тривалість життя циркулюючих тромбоцитів становить 10 діб і приблизно 10 % з них замінюються через кожні 24 год, то через 5 – 6 діб після відміни аспірину в крові накопичується 50 % тромбоцитів, які нормально функціонують [2].

Аспірин призначають з обережністю, якщо є небезпека розвитку гастроінтестинальних кровотеч, при загостренні виразкової хвороби, гастралгії, геморагічного васкуліту, порушень кровотворення, алергійних реакцій.

Механізм впливу аспірину на утворення тромбосану A_2 і простацикліну I_2 різний і залежить від дози препарату. У дозах 80 – 325 мг на добу аспірин більше ніж на 80 % пригнічує секрецію тромбосану A_2 , але мало впливає на синтез простацикліну. Застосування аспірину в дозі 325 – 360 мг у перші 10 хв дестабілізує атеросклеротичної бляшки запобігає утворенню тромбосану A_2 . Таку дозу необхідно застосовувати в перші 3 дні захворювання, у подальшому її знижують до 80 – 125 мг на добу. При цьому важливе значення має здатність аспірину запобігати циклічним коливанням коронарного кровообігу, зумовленим утворенням нестійких тромбоцитарних агрегатів [1, 2].

У випадку непереносимості аспірину або за наявності протипоказань до нього застосовують тиклід. На відміну від аспірину тиклопідин у дозі 250 мг 2 рази на добу не лише гальмує агрегацію й адгезію тромбоцитів, а й поліпшує реологічні властивості крові. До того ж він добре комбінується з бета-адреноблокаторами, антагоністами кальцію, діуретичними засобами.

Проте тиклопідин спричиняє і небажані ефекти – пронос, шлункову диспепсію, нейтропенію, синдром гепатоцитолізу, васкуліт, що, власне, і є відносними протипоказаннями до надто тривалого застосування цього препарату (навіть з моніторингом кількості лейкоцитів у крові).

Клопідогрель (плавікс) є потужним селективним блокатором агрегації тромбоцитів, індукованої аденозиндифосфатом (АДФ). Антитромботичний ефект клопідогрелю полягає у незворотному зв'язуванні з рецепторами АДФ на мембрані тромбоцитів, унаслідок чого пригнічується агрегація тромбоцитів, стимульована АДФ. Після перорального прийому клопідогрель (плавікс) швидко абсорбується і після проходження крізь печінку перетворюється на активний метаболіт, який у плазмі крові перебуває в зв'язаному з білками стані. Виводиться препарат з організму через нирки, шлунок і кишки.

Призначають клопідогрель у дозі 75 – 150 мг на добу. Препарат добре переноситься. Побічні ефекти виражені незначно і рідко вимагають його відміни. Найчастішими побічними ефектами є пронос, висип на шкірі, порушення в системі гемостазу.

Широко використовується комбінація аспірину з клопідогрелем, що значно підвищує ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих з гострими коронарними синдромами та рекомендована пацієнтам з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST [3].

Одним з найновіших антитромбоцитарних препаратів з групи тієнопіридинів став прасугрель, терапія яким, порівнюючи з клопідогрелем, зменшувала ризик ішемічних подій, включаючи тромбози стентів, в зв'язку з чим кардіологи стали говорити про наближення епохи "після клопідогрелю".

Блокатори (антагоністи) глікопротеїнових рецепторів ГП – принципово новий клас антитромбоцитарних засобів. Доведено, що глікопротеїнові рецептори (ГП) тромбоцитів належать до родини інтегринів (адгезивних протеїнів), що знаходяться на мембрані тромбоцитів. Дві його субодиниці – ГП IIb та IIIa – формують стехеометричний Ca^{2+} -залежний комплекс у співвідношенні 1:1, який виявляється на поверхні навіть неактивного тромбоцита [2, 3].

При цьому слід зазначити, що молекула фібриногену завдяки своїй будові приєднується одночасно до рецепторів ГП IIb та IIIa двох сусідніх тромбоцитів, спричинюючи їх злипання (агрегацію). Фактор Віллебранда (адгезивний протеїн плазми крові та позаклітинних просторів) також може приєднуватися до рецепторів ГП IIb та IIIa (більш типовим є взаємодія його з рецептором ГП IIb).

ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальні та венозні тромбози: Національний консенсус–новий етап у покращенні профілактики та лікуванні тромбозів в Україні // Здоров'я України. – 2006. – №7. – С. 8-9.
2. Давидович О.В., Давидович Н.Я. Клінічна фар-

макологія та фармакотерапія в кардіології. – Тернопіль: Підручники та посібники, 2007. – 319 с.

Агрегація тромбоцитів за участю рецепторів ГП IIb та IIIa є центральною ланкою в патогенезі тромбоутворення. Першим препаратом з групи блокаторів (антагоністів) рецепторів ГП IIb та IIIa був абсиксимаб (Reo Pro). Це моноклональний антитіла до рецепторів ГП IIb та IIIa. Його вводять внутрішньовенно болюсно в дозі 0,25 мг/кг і протягом 18 – 24 год інфузійно в дозі 10 мг/кг до проведення черезшкірної коронарної транслюмінальної ангіопластики.

Нещодавно з'явилися нові препарати – інтегрелін, тирофібан та ламіфібан.

Препарат	Режим дозування
Абсиксимаб (Reo Pro)	0,25 мг/кг внутрішньовенно болюсно + 10 мкг/кг за 1 хв інфузійно
Інтегрелін	135 мг/кг внутрішньовенно болюсно + 0,5 мкг/кг за 1 хв інфузійно
Ламіфібан	1-5 мкг/хв внутрішньовенно інфузійно

Препарати та режим дозування блокаторів (антагоністів) рецепторів ГП IIb та IIIa

Комбінація ламіфібан + аспірин виявилася досить ефективною. При цьому суттєво зменшується частота переходу нестабільної стенокардії в інфаркт міокарда, знижується летальність і необхідність у застосуванні інвазивних методів.

Інгібітори ГП IIb та IIIa призначають додатково до гепарину та аспірину хворим зі збереженими ознаками ішемії міокарда, з групи високого ризику та у пацієнтів із запланованою черезшкірною транслюмінальною коронарною ангіопластиком [2, 3].

Висновок. Своєчасне призначення антитромботичної терапії дозволяє значно зменшити ймовірність виникнення судинних катастроф та знизити рівень смертності хворих з гострими коронарними синдромами та інсультами.

CURRENT VIEW ON APPLICATION OF ANTITROMBOTIC MEDICATIONS

O.V. Davydovych, V.Yu. Prykhodko, N.Ya. Davydovych, M.V. Oliynyk

*Terнопil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky
National Medical Academy of Post-Graduate Education by P.L. Shupyk*

SUMMARY. Current data of antithrombotic medications application are represented in this article.

KEY WORDS: antithrombotic medications.