

Клопидогрель: антитромбоцитарна терапія при атеротромбозі

Н.Л. БОЖЕНКО¹, доцент; Л.М. ФЕДАК²; Л.В. МАСНЯК²; Н.Ю. ГОРОН²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;
²Міська клінічна лікарня №5 м. Львова/

Резюме

Клопидогрель: антитромбоцитарная терапия при атеротромбозе

Н.Л. Боженко, Л.М. Федак, Л.В. Масняк, Н.Ю. Горон

Указана роль тромбоцитов в реализации «внутреннего» пути свертывания крови. Таким образом, значение тромбоцитов в гемостатическом механизме заключается в их адгезии, агрегации, секреции и синтезе простагландинов, а также активации свертывания крови. Оценивалось влияние Плавикса (клопидогреля) на агрегантную способность тромбоцитов, ретракцию кровяного сгустка, время свертывания крови по Ли-Уайту, количество тромбоцитов, количество нейтрофилов. Использование Плавикса дает значительную антиагрегантную активность на протяжении всего периода приема препарата.

Ключевые слова: тромбоцит, клопидогрель, GP2b-3a комплекс, адгезия, агрегация

Summary

Klopydogrell: Antitrombocyte Therapy in Aterotrombosis

N. Bozhenko, L. Fedak, L. Masnyak, N. Goron

It is presented a role of trombocytes in realization of the «internal» path of the precipitation of blood. Thus importance of trombocytes in the hemostatic mechanism lies in their adhesion, segregation, synthesis of prostaglandynes and activation of the precipitation of blood. It had been estimated influence of the Plavix (the klopydogrell) to aggregative ability of trombocytes, retraction of the bloods clot, time of the precipitation of blood by lee-white, quantity of trombocytes, quantity of neutrocytes. Application of the Plavix put a strongly marked antiaggregative activation for all the period of taking the preparation.

Key words: trombocyte, klopydogrell, GP2b-3a complex, adhesion, aggregation

Атеротромбоз – поширена потенційно небезпечна для життя патологія, що характеризується неочікуваним і раптовим розривом атеросклеротичної бляшки, який призводить до активації тромбоцитів і формування тромбу. Цей прогресуючий стан зумовлює позитивний ризик ускладнень і потенційно фатальних наслідків [4].

Тромбоцити забезпечують утворення первинного тромбоцитарного тромбу. Здійснюється цей процес завдяки адгезивно-агрегаційній функції тромбоцитів. Після пошкодження судинної стінки тромбоцити контактують із колагеном, який є основним стимулятором адгезії. Активовані тромбоцити набрякають, утворюють псевдоподії та прикріплюються до субендотеліальних структур. Адгезія тромбоцитів на судинній стінці здійснюється за участі глікопротеїнових рецепторів (gp), розміщених на поверхні тромбоцита. На сьогоднішній день їх ідентифіковано понад 50, але функціональне значення вивчене тільки у 10. Комплекси gp1b-9 і gp2b-3a мають особливе значення. Вроджений дефект цих комплексів проявляється тяжким геморагічним діатезом – синдромом Бернарда-Сулье, тромбастенія Гланцмана.

Паралельно з адгезією відбувається агрегація тромбоцитів – склеювання тромбоцитів між собою. Агрегація зумовлена стимуляцією тромбоцитів відповідними агоністами. Агоністи діють на специфічні рецептори, розміщені на поверхні тромбоцитів, і через низку біохімічних реакцій зумовлюють утворення агрегатів. До агоністів відносяться колаген, тромбін, АДФ-адреналін.

Агрегація тромбоцитів здійснюється за допомогою gp2b-3a рецептора, який виявляється тільки на тромбоцитах і мегакаріоцитах. Щільність цього комплексу на тромбоцитах дуже висока,

але дія його проявляється лише на активованих тромбоцитах. Після стимуляції активований gp2b-3a комплекс зв'язує фібриноген, який утворює міжтромбоцитарні містки; таким чином здійснюється контакт тромбоцита з тромбоцитом, тобто агрегація. Агрегати тромбоцитів відкладаються на місці ураження судини і утворюють тромбоцитарний тромб [2].

Тривалість життя тромбоцита у здорових індивідуумів коливається від 7 до 10 днів. Постійна втрата тромбоцитів компенсується їх утворенням, так відбувається обмін тромбоцитів.

Проблема цереброваскулярної патології – одна з найактуальніших у сучасній неврології, оскільки інсульти – одна з найчастіших причин смертності та інвалідності населення. Це важлива не лише медична, але й соціальна проблема, оскільки погіршує якість життя не лише хворого, але й оточуючих, є значним фінансовим тягарем для суспільства. Тому профілактика судинних подій (як первинних, так і вторинних) – надзвичайно актуальне питання для неврологів, кардіологів, лікарів інших спеціальностей.

Золотим стандартом профілактики інсультів є застосування дезагрегантів, гіпотензивних препаратів та препаратів, які знижують рівень холестерину.

Багато вазоактивних препаратів мають здатність зменшувати активність тромбоцитів (вінпоцетин, пентоксифілін тощо). Проте лише певні групи препаратів є антиагрегантами за своєю сутністю, причому їх антиагрегантна дія зберігається при тривалому застосуванні, а ефективність з погляду профілактики інсульту підтверджена результатами рандомізованих контрольованих досліджень.

До основних класів препаратів, що знижують активність тромбоцитів, відносять:

- інгібітори циклооксигенази-1 (ацетилсаліцилова кислота);
- активатори аденілатциклази (дипіридамола);
- антагоністи глікопротеїнів IIb – IIIa (тіклопідин, клопідогрель).

Ефективність клопідогрелю в профілактиці судинних подій доведена в ході численних рандомізованих досліджень.

Клопідогрель селективно інгібує зв'язування аденозиндифосфату (АДФ) з рецептором на поверхні тромбоцита і активацію комплексу gp2b-3a під дією АДФ, інгібуючи таким чином агрегацію тромбоцитів. Клопідогрель також інгібує агрегацію тромбоцитів, викликану іншими агоністами, шляхом блокади активності тромбоцитів звільненим АДФ. Клопідогрель діє шляхом незворотної зміни рецептора АДФ на тромбоциті. Відповідно тромбоцити, що вступили з ним у взаємодію, виявляються пошкодженими протягом всього терміну їх життя, і нормальна функція тромбоцитів відновлюється зі швидкістю, що відповідає швидкості оновлення тромбоцитів [3].

Оцінювався вплив клопідогрелю (Плавікс фірми Sanofi-Aventis) на агрегативну здатність тромбоцитів, ретракцію кров'яного згустка, час зсідання крові за Лі-Уайтом, кількість тромбоцитів, кількість нейтрофілів [1].

Матеріали та методи дослідження

Таблиця. Анамнестичні дані учасників дослідження

Анамнестичні дані	Кількість пацієнтів
ГПМК чи ТІА	15
Супутня кардіальна патологія	5
Атеросклеротичні ураження артерій	5
Цукровий діабет	7
Поліцитемія, гіпертромбоцитоз	8

Примітки: ГПМК – гостре порушення мозкового кровоотоку, ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Клопідогрель призначався при лікуванні атеротромботичних ішемічних інсультів. Вплив клопідогрелю вивчали у 40 пацієнтів. Використовувався препарат Плавікс фірми Sanofi-Aventis (Франція). Основними чинниками при виборі Плавіксу серед агрегантів були: молодий вік пацієнта, ГПМК чи ТІА в анамнезі, супутня кардіальна патологія (миготлива аритмія, екстрасистолія, штучний клапан серця, дилатаційна кардіоміопатія, ревматичні ураження серця, ішемічна хвороба серця), атеросклеротичні ураження артерій (стеноз судин дуги аорти, стеноз артерій нижніх кінцівок), цукровий діабет, поліцитемія, гіпертромбоцитоз [5] (таблиця).

Для визначення кількості тромбоцитів використовувався поширений метод підрахунку тромбоцитів у мазку крові на певну кількість еритроцитів з подальшим перерахунком на 1 л крові (метод Фоню).

Дослідження агрегаційної функції тромбоцитів проводилося якісним методом – візуальне визначення наявності або відсутності агрегатів тромбоцитів при перемішуванні плазми, що містить тромбоцити, зі стимулятором агрегації – АДФ. Контрактильна здатність тромбоцитів визначалася за ретракцією кров'яного згустка. Нормальні показники рефракції коливаються в межах 48–64%.

Для визначення часу зсідання крові використовувався уніфікований метод визначення часу зсідання крові за Лі-Уайтом.

Результати та їх обговорення

При дослідженні зсідуючої системи крові було відмічено значне зниження агрегантної активності тромбоцитів з АДФ. Встановлено, що через 4 місяці настає неповна недостатня ретракція кров'яного згустка.

Для характеристики загальної коагуляційної активності крові використовувався метод визначення часу зсідання крові за Лі-Уайтом (норма – 5–10 хвилин).

При прийомі Плавіксу спостерігалось значне подовження часу зсідання крові в 1-й місяць та з 8-го місяця застосування.

Проводилося визначення кількості нейтрофілів та тромбоцитів, в результаті чого не було виявлено нейтропенії чи тромбоцитопенії.

Висновки

В результаті тривалого (до 12 місяців) застосування Плавіксу у пацієнтів з ішемічним інсультом спостерігається виражена антиагрегантна активність протягом всього періоду прийому препарату, підтверджена специфічними лабораторними тестами. При спостереженні за цими пацієнтами не було виявлено зменшення кількості тромбоцитів, лейкоцитів (і при поліцитемії, гіпертромбоцитозі), у жодному з випадків не було повторення судинних подій, що свідчить про хорошу якість профілактики. Враховуючи вищезгадане, необхідно рекомендувати Плавікс як засіб вторинної профілактики інсультів, зважаючи на його доведений антиагрегантний ефект.

Література

1. Грицай М.М., Міщенко В.І. Проблеми гемостазу в неврології. – К., 2000. – С. 48–55.
2. Виговська Я. Геморагічні захворювання. – Львів, 1999. – С. 11–26, 197–200.
3. Пероральна антиагрегантна терапія при цереброваскулярній патології, ішемічній хворобі серця і захворюванні периферичних артерій // Практична ангіологія. – 2005. – №1. – С. 44–51.
4. Від атеросклерозу до атеротромбозу – всього один крок... // Здоров'я України. – 2005. – №1–2.
5. Хвороби нервової системи. Керівництво для лікарів / За ред. М.М. Яхно, Д.Р. Штульмана. – М.: Медицина, 2001. – Т. 1. – С. 231–258.
6. Інсульт. Практичне керівництво для ведення хворих / Ворлоу Ч.П., Денніс М.С., ван Гейн Ж. и др. – СПб.: Політехніка, 1998. – С. 465–476, 171–190.