

Ю. Л. Журавков¹, А. А. Королева², А. Ю. Журавкова¹

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ. Сообщение 1

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, при этом более четырех из пяти смертей от ССЗ происходит в результате инфаркта и инсульта и носит преждевременный характер. Одной из причин развития этих заболеваний является тромбоз, т.е. образование потенциально смертельных тромбов в сосудах. Поэтому разработка и применение антитромбоцитарных средств является приоритетной в медицине. Этим препаратом и посвящен этот краткий обзор.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, антитромбоцитарные средства, антиагреганты.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, A. Y. Zhuravkova

ANTITHROMBOTIC THERAPY TODAY. The report 1

By the WHO data, cardiovascular diseases are the most common causes of death all over the world, thus more four of five death cases from cardiovascular diseases occur as a result of an infarct and a stroke and has premature character. One of the reasons of development of these diseases is the thrombosis, i.e. formation of potentially lethal thrombs in vessels. Therefore working out and application antithrombotic agents is priority in medicine. This short review is dedicated to these drugs.

Key words: cardiovascular diseases, antithrombotic agents, antiplatelet agents.

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире, при этом более четырех из пяти смертей от ССЗ происходит в результате инфаркта и инсульта и носит преждевременный характер. Одной из причин развития этих заболеваний является тромбоз, т.е. образование потенциально смертельных тромбов в сосудах. Поэтому разработка и применение антитромботических средств является глобальным приоритетом в медицине.

Патогенез тромбообразования включает три основные точки для лекарственного воздействия: тромбоцитарное звено – действие антиагрегантов, свертывающая система – действие антикоагулянтов, фибрин – действие фибринолитиков. Мы более подробно обсудим антиагреганты и антикоагулянты.

Антиагреганты подавляют образование тромбов, предотвращая активацию и агрегацию тромбоцитов, в то время как антикоагулянты в первую очередь ингибируют каскад свертывания крови и образование фибрина. Препараты каждой группы различаются по механизму действия, времени начала, продолжительности эффекта и способу введения. Мы кратко обсудим основные фармакодинамические и фарма-

кокинетические характеристики препаратов, а также современные подходы к их применению в клинической практике.

Мы сочли уместным в начале методических рекомендаций напомнить о некоторых патофизиологических процессах, происходящих при тромбообразовании.

Патофизиология тромбоза. Процесс образования тромба может происходить как в физиологических (механизм «спасения», направленный на минимизацию и остановку кровотечения), так и патологических условиях. При патологии драматическое нарастание тромба может приводить к окклюзии сосуда, и как следствие, к развитию инфаркта миокарда, инфаркта мозга, гангрены нижних конечностей или тромбоэмболическим осложнениям.

Исходно в сосудистом русле тромбоциты находятся в неактивном состоянии, в свою очередь, интактный эндотелий также препятствует тромбообразованию, выделяя такие вещества, как оксид азота (NO), простаглицлин, тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор тканевого фактора [1].

При возникновении дефекта эндотелия или изменении напряжения сдвига происходит высвобождение тромбогенных соединений. Тром-

бообразование происходит за счет активации тромбоцитов (клеточный гемостаз) и каскада коагуляции (плазменный гемостаз). Оба процесса протекают одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада.

Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию происходит в результате взаимодействия коллагена с гликопротеиновыми рецепторами на мембране тромбоцитов, где связующим звеном выступает фактор фон Виллебранда (фактор VIII). Вслед за адгезией к сосудистой стенке в результате взаимодействия специфических рецепторов с адреналином, тромбином, серотонином, тромбоксаном A_2 и аденозиндифосфатом (АДФ) происходит активация и агрегация тромбоцитов.

Агрегацию тромбоцитов стимулируют сопряженные с G-белками пуриновые P_2Y -рецепторы АДФ и активируемые протеазами рецепторы к тромбину (PAR). Активация P_2Y_{12} -рецепторов снижает активность аденилатциклазы и количество цАМФ, что приводит к дегрануляции и активации тромбоцитов и, в конечном счете, формированию тромба.

В активированных тромбоцитах увеличивается активность фосфолипазы A_2 и экспрессируются специфические рецепторы к тромбоксану ($TR\alpha$). Стимуляция последних ускоряет активацию тромбоцитов, вызванную тромбином или коллагеном.

Тромбин взаимодействует с тромбоцитами посредством двух рецепторов, активируемых протеазами: PAR-1 и PAR-4. Стимуляция этих рецепторов к активации фосфолипазы β и ингибированию аденилатциклазы. PAR-1 – основной рецептор на тромбоцитах человека, обладающий значительно большей аффинностью к тромбину по сравнению с PAR-4 и вызывает более быструю их активацию и обеспечивает патологическое тромбообразование, тогда как PAR-4 в основном участвует в поддержании нормального гемостаза.

Финальный этап образования тромба опосредуется гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa, которые относятся к классу интегринов ($\alpha IIb\beta_3$) и являются наиболее многочисленными мембранными рецепторами тромбоцитов. Взаимодействие активированных интегринов $\alpha IIb\beta_3$ с фибриногеном и фактором фон Виллебранда вызывает необратимое связывание тромбоцитов с чужеродными поверхностями и между собой, что приводит к агрегации и ретракции тромба. Схематично механизмы адгезии и активации тромбоцитов представлены на рис. 1. [2].

Препараты, ингибирующие агрегационную активность тромбоцитов, эффективно предотвращают развитие острых ишемических событий в разных сосудистых бассейнах.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ

Антиагреганты принято условно разделять на следующие группы [3 с модиф.]:

- I. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)
 - ацетилсалициловая кислота (АСК)
- II. Модуляторы системы аденилатциклазы/цАМФ
 - дипиридамола
- III. Ингибиторы P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов
 - A. Тиеноперидины:
 - ✓ Тиклопидин
 - ✓ Клопидогрел
 - ✓ Прасугрел
 - Б. Триазолопиримидины
 - ✓ Тикагрелор
 - В. Структурный аналог АТФ
 - ✓ Кангрелор
- IV. Антагонисты PAR-рецепторов
 - ✓ атопаксар
 - ✓ ворапаксар
- V. Блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов
 - ✓ абциксимаб
 - ✓ тирофимаб
 - ✓ энтифибан
 - ✓ руциромаб

Ацетилсалициловая кислота. История создания антиагрегантов непосредственно связана с историей обнаружения антитромбоцитарных свойств ацетилсалициловой кислоты. АСК селективно и необратимо ацетирует ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах – циклооксигеназу (последняя отвечает за образование простагландина H_2 , предшественника тромбоксана A_2 , стимулятора агрегации тромбоцитов и мощного вазоконстриктора). Следствием ингибирования ЦОГ-1 является угнетение функции фермента тромбосансинтетазы, в результате, подавляется синтез тромбоксана (тромбоксана A_2) в тромбоцитах, а также синтез простаглицина (простаглицин I_2) в эндотелиальных клетках сосудов. Иными словами, ацетилсалициловая кислота конкурирует с арахидоновой кислотой за связывание с активными центрами фермента ЦОГ тромбоцитов и соответственно тормозит зависимость от этого фермента агрегацию тромбоцитов. В низких дозах ацетилсалициловая кислота влияет преимущественно на изофермент ЦОГ-1. В итоге

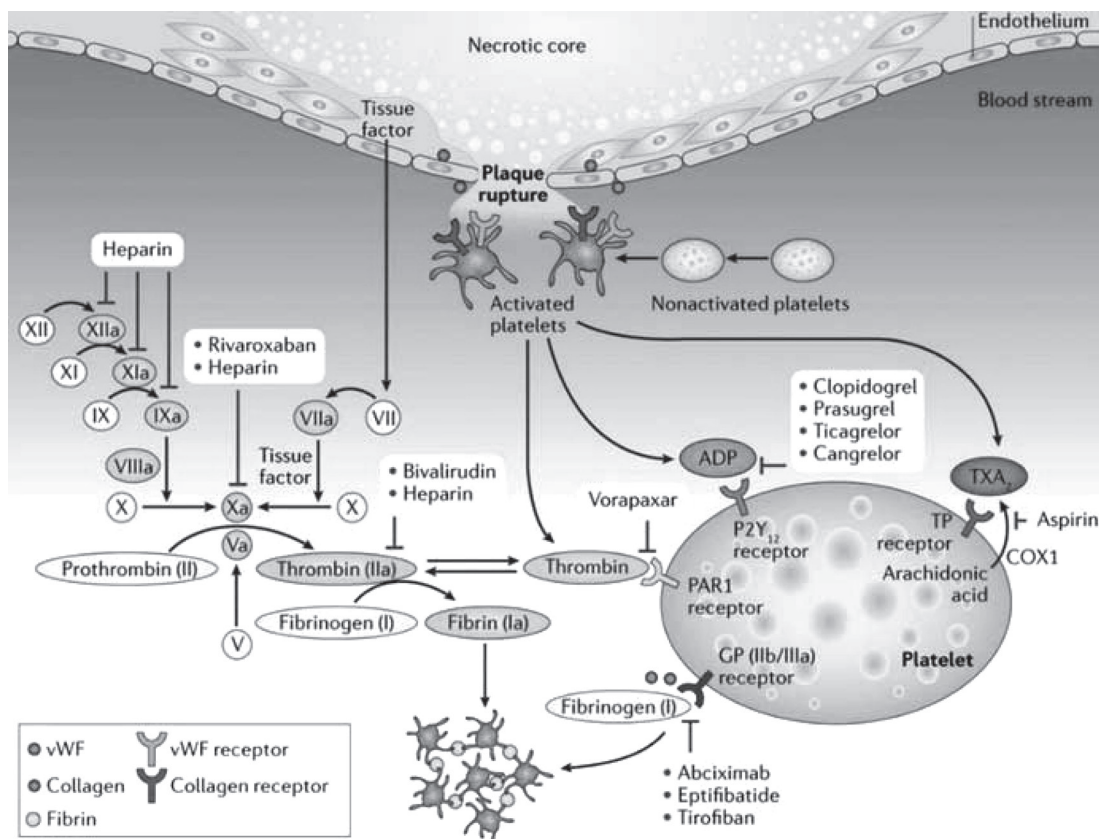


Рис. 1. Механизм образования тромба с указанием мишеней для препаратов (адаптировано Franchi F., 2017)

тромбоциты теряют способность к ресинтезу белка, прекращают образовывать тромбоксан A_2 , а в клетках эндотелия происходит уменьшение синтеза простагландина I_2 , обладающего антиагрегационной активностью и вазодилатирующими свойствами. В клетках эндотелия, в отличие от тромбоцитов, присутствуют ядра, а значит, есть возможность для возобновления синтеза ЦОГ, прерванного после приёма ацетилсалициловой кислоты. Угнетение синтеза тромбоксана A_2 происходит на весь оставшийся период жизни тромбоцита. Максимальный эффект достигается при приёме аспирина в дозе 75–100 мг, дальнейшее увеличение дозы не приводит к повышению эффекта. Следует отметить, что под влиянием аспирина механизмы активации тромбоцитов подавляются лишь частично и антитромбоцитарный эффект аспирина может быть нивелирован другими проагрегационными стимулами, например АДФ или тромбином.

Терапевтический эффект аспирина обеспечивается не только ингибированием синтеза тромбоксана A_2 в тромбоцитах, но и другими его свойствами – снижением синтеза провоспалительных цитокинов, факторов роста, уси-

лением фибринолиза и подавлением коагуляции. Эти эффекты дозозависимы [1, 2].

Поскольку ежедневно происходит обновление пула тромбоцитов на 10% (период жизни клеток составляет 7–10 дней), то через 5–6 дней после однократного приёма ацетилсалициловой кислоты в крови будет около 50% нормально функционирующих тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота не влияет на длительность жизни тромбоцитов.

Ацетилсалициловая кислота, наряду с профилактикой образования тромбов, повышает риск кровотечений. Этот эффект, как и антитромбоцитарный, является не локальным, а системным (то есть не зависит от пути введения препарата). Можно выделить, по крайней мере, два механизма, связанных с действием препарата на ЦОГ-1:

- подавление функции тромбоцитов (ингибирование синтеза тромбоксана A_2);
- нарушение цитопротекции в слизистой оболочке пищеварительного тракта (ингибирование синтеза простагландина E_2).

Первый эффект не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты, в то время как второй носит дозозависимый характер.

Эффективность АСК в качестве средства профилактики сердечно-сосудистых осложнений была доказана в многочисленных мультицентровых исследованиях и не подвергается сомнению [8].

Вместе с тем исследования показали, что не все пациенты отвечают на назначение АСК в связи с резистентностью. По данным некоторых исследований этот феномен встречается достаточно часто. При вторичной профилактике инсульта АСК неэффективна у 15–25% пациентов,

прием их формы из дисковидной в отростчатую и др.). Ингибирование P2Y₁₂-рецепторов обеспечивает подавление перечисленных эффектов, уменьшает прокоагулянтный и провоспалительный потенциал. Именно эти свойства препаратов, блокирующих P2Y₁₂-рецепторы, и лежат в основе их благоприятного влияния на прогноз у больных с атеротромботическими сосудистыми поражениями [1, 2].

Блокаторы P2Y₁₂-рецепторов представляют собой достаточно разнородную группу (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1. Характеристика блокаторов P2Y₁₂-рецепторов

Препарат	тиклопидин	клопидогрел	прасургрел	тикагрелор	кангрелор
Пролекарство или активное вещество	пролекарство	пролекарство	пролекарство	акт в-во	акт в-во
Блокирует P2Y ₁₂ конкурентно с АДФ	+	+	+	–	–
Генетическая вариабельность ответа	+	+	+/-	–	–
Связывание с P2Y ₁₂	необратимое	необратимое	необратимое	обратимое	обратимое
Пролекарство	да	да	да	нет	нет
Начало действия	2 ч	2–8 ч	0,5–4 ч	0,5–4 ч	2 мин
Окончание действия	10 дней	7–10 дней	7–10 дней	3–5 дней	30–60 мин
Взаимодействие с цитохромами	нет	CYP 2 C19	CYP3A4 CYP2B6	CYP 3 A4/5	нет
Способ применения	внутри 2 р/д	внутри 1 р/д	внутри 1 р/д	внутри 2 р/д	в/в болюсно или инфузия

а в исследовании уровня агрегации тромбоцитов с использованием различных тестов аспиринорезистентными оказываются уже 50% пациентов [9–12].

Показания к применению ацетилсалициловой кислоты: вторичная профилактика и лечение тромботических осложнений у пациентов с клиническими проявлениями атеротромбоза (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика тромбоза после операций инвазивных вмешательств на сосудах (АКШ, ПЧКВ) профилактика повторной ТИА и повторного инфаркта мозга) [3–7].

Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов проявляют свои антитромбоцитарные свойства путём подавления агрегации тромбоцитов, индуцируемой аденозиндифосфатом (АДФ). АДФ высвобождается из тромбоцитов в процессе их активации и взаимодействует с двумя типами рецепторов на поверхности самих же тромбоцитов: P2Y₁ и P2Y₁₂. Активация P2Y₁-рецепторов способствует изменениям формы тромбоцитов и активации гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов. Рецепторы P2Y₁₂ участвуют в активации тромбоцитов (включая агрегацию, секрецию, высвобождение факторов коагуляции, экспрессию молекул адгезии, конформационных изменениях мембраны тромбоцитов с преобразова-

• **Тиклопидин** относится к I поколению тиенопиридинов, был запатентован в 1973 году и одобрен для медицинского использования в 1978 году. Несмотря на то, что антиагрегантный эффект тиклопидина сопоставим с таковым ацетилсалициловой кислоты, а по некоторым данным (исследования CATS, TASS) превосходит его, данный препарат редко применяется для длительного лечения ИБС. Ограничения в его применении связаны с особенностями фармакокинетики, фармакодинамики (терапевтический эффект наступает медленно – через 3–5 суток после начала лечения и сохраняется в течение 10 суток после отмены препарата) и неблагоприятным профилем безопасности: желудочно-кишечные расстройства (диарея в 5–20% случаев), кожные высыпания (в 2–10% случаев), нейтропения, лейкопения и тромбоцитопеническая пурпура в 2% случаев. Кроме того, период полувыведения T_{1/2} зависит от дозы и возраста. При приеме однократной дозы 0,25 г T_{1/2} составляет 7,9 ч у пациентов в возрасте 20 лет – 43 года и 12,6 ч в возрасте 65–76 лет. При приеме препарата в дозе 0,25 г 2 раза в день T_{1/2} составляет около 4 дней у пациентов в возрасте 20 лет – 43 года и около 5 дней в возрасте 65–76 лет. С появлением более безопасного клопидогреля, его использование остается ограниченным.

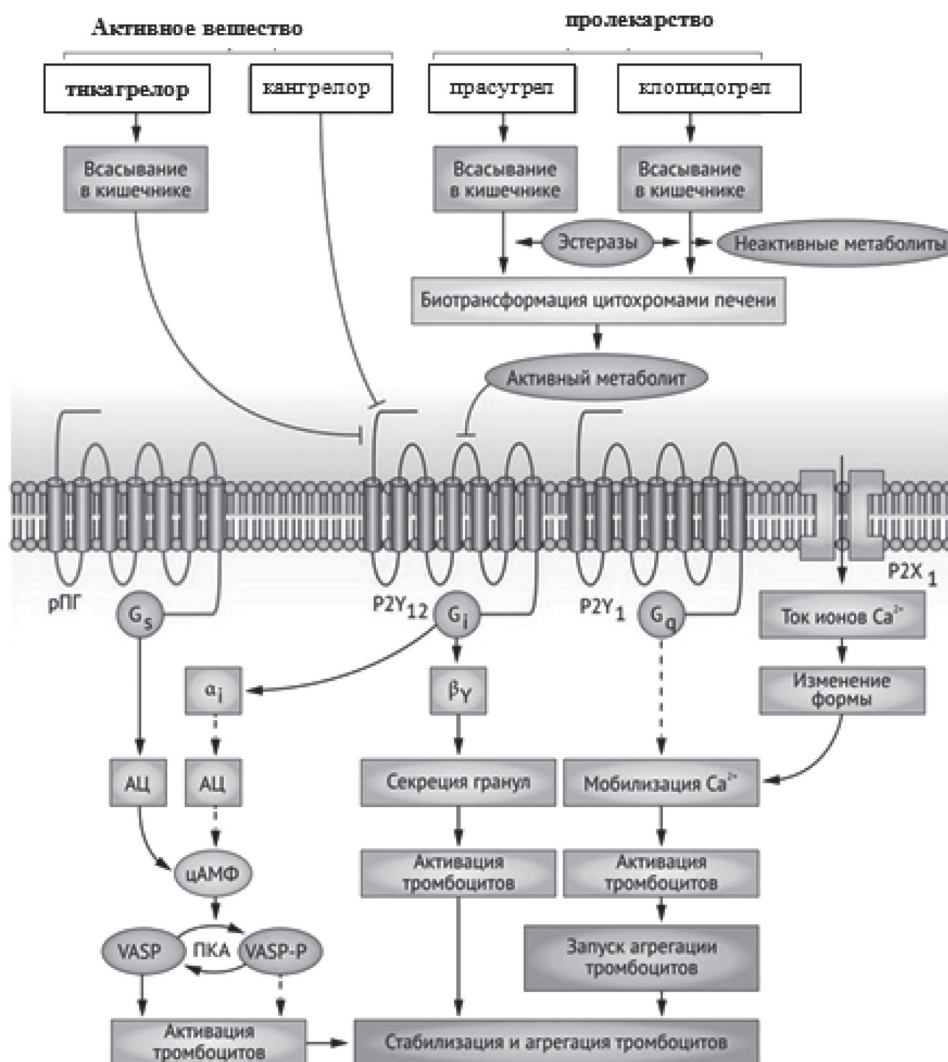


Рис. 2. Особенности механизма действия блокаторов P2Y₁₂-рецепторов [6]

Литература

1. Королева А.А. Антитромбоцитарные препараты для предупреждения и лечения атеротромбоза: учебно-методическое пособие// Королева А.А., Журавков Ю.Л. – Мн.: Инфофорум, 2012. – 38 с.
2. F. Franchi, F. Rollini, D.J. Angiolillo. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. *Nat. Rev. Cardiol.*14(6), 2017, 361-379.
3. Конорев М.Р. Курс лекций по клинической фармакологии: пособие // М.Р. Конорев, О.В. Курлюк, Т.М. Соболенко и др. (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2020. – 382 с.
4. Острый инфаркт миокарда с подъемом ST электрокардиограммы: российские клинические рекомендации // Москва, 2020. – 158 с.
5. Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2020 // www.escardio.org/guidelines.
6. Capodanno D., Ferreiro J. L., Angiolillo D. J. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013, v. 11, p. 316–329.
7. Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Mattia Galli, MD; Jean-Philippe Collet, MD, PhD; Adnan Kastrati, MD; Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2022;17:e1371-e1396.
8. Patrono C., Collier B., Dallen J.E., et al. Platelet Fac-tive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects// *Chest* 2001; 119:39-63.
9. Сычев Д.А., Зятенков А.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика антиагрегантов: взгляд клинического фармаколога. *Российский кардиологический журнал*. 2007;(4):91-99.
10. Fitzgerald D.J., Maree A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology*. 2007: 114-120.
11. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of can-grelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *The Lancet*. 2013.
12. Sami Abuqayyas, Shine Raju, John R. Bartholomew, Roulan Abu Hweij, Atul C. Mehta. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. *European Respiratory Review* 2017 26: 170001.

References

1. Koroleva A.A. Antitrombocitarnye preparaty dlya preduprezhdeniya i leche-niya aterotromboza: uchebno-metodicheskoe posobie // Koroleva A.A., Zhuravkov Yu.L. – Mn.: Infoforum, 2012. – 38 s.
2. F. Franchi, F. Rollini, D.J. Angiolillo. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. *Nat. Rev. Cardiol.* 14(6), 2017, 361-379.
3. Konorev M.R. Kurs lekcij po klinicheskoj farmakologii: posobie // M.R. Konorev, O.V. Kurlyuk, T.M. Sobolenko i dr. (pod red.M.R. Konoreva). – Vitebsk: VGMU, 2020. – 382 s.
4. Ostryj infarkt miokarda s pod»emom ST elektrokardiogrammy: rossijskie klinicheskie rekomendacii // Moskva, 2020. – 158 s.
5. Rekomendacii ESC po vedeniyu pacientov s ostrym koronarnym sindromom bez stojkogo pod»ema segmenta ST 2020 // www.escardio.org/guidelines.
6. Capodanno D., Ferreiro J. L., Angiolillo D. J. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013, v. 11, p. 316–329.
7. Dominick J. Angiolillo, MD, PhD; Mattia Galli, MD; Jean-Philippe Collet, MD, PhD; Adnan Kastrati, MD; Michelle L. O'Donoghue, MD, MPH. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2022;17:e1371-e1396.
8. Patrono C., Collier B., Dallen J.E., et al. Platelet Fac-tive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects// *Chest* 2001; 119:39-63.
9. Sychev D.A., Zyatenkov A.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika antia-gregantov: vzglyad klinicheskogo farmakologa. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2007;(4):91-99.
10. Fitzgerald D.J., Mearns A. Aspirin and clopidogrel resistance. *Hematology*. 2007: 114-120.
11. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of can-grelor on periprocedural out-comes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *The Lancet*. 2013.
12. Sami Abuqayyas, Shine Raju, John R. Bartholomew, Roulan Abu Hweij, Atul C. Mehta. Management of antithrombotic agents in patients undergoing flexible bronchoscopy. *European Respiratory Review* 2017 26: 170001.

Поступила 06.02.2023 г.