

Вторичная профилактика инфаркта миокарда

А.М. Шилов

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Инфаркт миокарда – ишемический некроз сердечной мышцы в 95 % случаев развивается в результате формирования тромба в коронарной артерии, что подтверждается данными аутопсии среди умерших в первые три часа от начала развития болевого синдрома и результатами коронарографического исследования у больных, поступивших в стационар в первые часы развития миокардиальной катастрофы.

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых осложнений. В патогенезе тромбообразования ключевую роль играют три патологических процесса, определяемых как триада Вирхова: 1 – повреждение эндотелия сосудистой стенки (воспаление, атеросклероз); 2 – замедление кровотока в сосудистом русле (застой, сердечная недостаточность); 3 – изменения коагуляционного потенциала крови (гиперкоагуляция). Побудительными моментами в развитии триады Вирхова являются различные заболевания, сопровождающиеся длительным гипокинезом (постельный режим), воспалительной реакцией организма, нарушениями кровотока в периферических отделах ССС и различными инвазивными лечебно-диагностическими мероприятиями.

В патогенезе ишемических болезней органов и систем человеческого организма – ИБС (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда), ишемического мозгового инсульта, гангрены конечностей и других нарушений кровоснабжения органов и тканей значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей системы и нарушение реологических параметров крови. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и вследствие этого – критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия). В нарушениях реологических параметров крови агрегационное состояние тромбоцитов и эритроцитов играет ведущую роль.

При воспалительном и атеросклеротическом повреждении эндотелия сосудов различной локализации отмечены регионарные и системные изменения коагуляционного потенциала крови в сторону гиперкоагуляции за счет повышения агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов и эритроцитов, активации плазменных коагуляционных факторов (фибриноген, фибринстабилизирующий фактор, появление фибрин-мономерных комплексов), что ведет к истощению активности антикоагулянтных компонентов крови и угнетению фибринолиза.

В настоящее время в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений используют 4 класса антитромботических препаратов: 1 – антиагреганты (препараты, воздействующие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, – нестероидные противовоспалительные препараты – аспирин, клопидогрель), 2 – не прямые антикоагулянты (ингибиторы тромбина, воздействующие на витамин К – зависимые факторы свертывания), 3 – прямые антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины), 4 – тромболитические препараты (средства, активирующие фибринолитическую систему через преобразование плазминогена в плазмин).

Современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда, невозможны без четкого представления механизмов тромбообразования, материальным субстратом которого являются тромбоциты, эритроциты, фибриноген. В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: активации, высвобождения активных биологических веществ (тромбоксаны, АДФ, серотонин, гликопротеидных рецепторов – IIIa/IIb), агрегации и стадию адгезии. Эти процессы (макро- и микротромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока – острым коронарным синдроме (ОКС), включая инфаркт миокарда (ИМ). В основе макро- и микротромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов, – наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеро-

склеротической бляшкой участка сосуда, что способствует повреждению эндотелия, с развитием эндотелиальной дисфункции, и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии – коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя белый тромб (рис. 1).

Активация тромбоцитов осуществляется катехоламинами, тромбином, АДФ, серотонином, коллагеном, тромбоксаном 2 (ТАх2) – продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. В результате активации тромбоцитов происходит высвобождение из последних биологически активных веществ (АДФ, ТАх2, серотонина) и лабильзация мембраны тромбоцита с образованием гликопротеидных (ГП) рецепторов IIIa/IIb под действием АДФ и ТАх2.

Агрегация тромбоцитов – образование тромбоцитарных конгломератов в плазме крови – происходит при активации и взаимодействии ГП рецепторов IIIa/IIb через образование фибриновых мостиков между тромбоцитами.

Адгезия – прилипание тромбоцитарных конгломератов к поврежденной интиме сосудов – контролируется фактором Виллибранта (fWb) (рис. 2).

Таким образом, активация тромбоцитов – ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому антиагрегационная терапия является патогенетически обоснованной.

В настоящее время выделяют две группы антитромбоцитарных препаратов, в основе разделения которых лежат принципы доказательной медицины, использующие понятия эффективности и наличие побочных эффектов. Первая группа антитромбоцитарных препаратов, применение которых не рекомендуется для практической кардиологии вследствие отсутствия доказательной основы преимуществ перед аспирином, неэффективности и потенциальной опасности включает сульфинпиразон, дипиридамол, простациклин, блокаторы синтетазы тромбоксана А2, антагонисты рецепторов тромбоксана А2, ингибиторы IIIa/IIb рецепторов тромбоцитов для приема внутрь. Вторая группа составляет основу современной антитромбоцитарной терапии: аспирин, тиенопиридины (клопидогрель – плавикс, тиклопидин – тиклин) и блокаторы ГП рецепторов IIIa/IIb для внутривенного применения (абсиксимаб, эптифибатид, тирофибан) [4, 7–9, 11].

Ацетилсалициловая кислота используется в медицинской практике более 100 лет. Начиная с 1980-х гг. аспирин активно вошел в клиническую практику при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения развития ИМ. Проведено несколько значительных исследований (VA, RISC, ISIS-2), которые убедительно продемонстрировали способность аспирина снизить риск развития ОИМ и острой коронарной смерти на 41–70 % [3, 4, 11]. Однако в ряде независимых исследований ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ (ESSENCE, PISM PLUS) было установлено, что ближайший прогноз зависит от предшествующего приема аспирина до развития обострения ИБС. Так, в исследовании PRISM PLUS при применении аспирина при ОКС частота развития ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1 % среди больных, не принимавших ранее аспирин, и 23,5 % – среди лиц, принимавших аспирин до развития обострения. Этот факт получил образное название «аспириновый парадокс», что послужило поводом для D.L. Bhatt и E.J. Topol (2003) отнести аспирин к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [9, 15].

Механизм действия ацетилсалициловой кислоты представлен на рис. 3: аспирин ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелия сосудов, принимающую участие в метаболизме арахидоновой кислоты при образовании тромбоксана А2 (агрегант тромбоцитов и вазоконстриктор) и простациклина (деагрегант и вазодилататор) [2, 4].

Существуют и другие механизмы действия ацетилсалициловой кислоты, которые отличают ее от других антиагрегантных препаратов и обуславливают уникальность этого препарата. Аспирин оказывает ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина и функционального состояния фибриногена (блокирует лизин в молекулах фибриногена). Одновременно ацетилсалициловая кислота способна активировать фибринолиз через высвобождение активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина [1, 3].

Наиболее перспективным с точки зрения эффективности профилактики и лечения тромбозов является использование ацетилсалициловой кислоты без или в сочетании с тиенопиридинами, что и является предметом обсуждения данной работы.

Ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л, сульфипиразон обладают рядом побочных эффектов, которые снижают их терапевтический эффект, поэтому в настоящее время группа тиенопиридинов – синергистов аспирина – представляет интерес для практической медицины [5–7]. Клопидогрель относится к группе тиенопиридинов, обладает наиболее полноценным антитромботическим действием, которое начинается со 2–4-го часа от начала приема препарата и достигает максимума антиагрегантного действия к концу 2–3-го дня лечения.

Экспериментальные исследования механизмов действия тиенопиридинов показали, что препараты высоко эффективны только *in vivo* [4, 11]. В отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая ингибирует только вторую фазу агрегации тромбоцитов индуцированную АДФ, тиклопидины ингибируют обе фазы – агрегацию и адгезию. Тиенопиридины также тормозят активацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, адреналином, тромбином и серотонином. При этом (в отличие от ацетилсалициловой кислоты) они не затрагивают метаболизм арахидоновой кислоты и, таким образом, не влияют на синтез простагландина эндотелием сосудов (рис. 4).

Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин) действуют на уровне метаболизма арахидоновой кислоты, в больших дозах (аспирин от 300 до 500 мг) одновременно блокируют синтез простагландинов, что косвенно может поддерживать агрегационное состояние тромбоцитов в результате количественного уменьшения простагландинов и их дезагрегационного эффекта.

Кроме всего перечисленного, тиенопиридины повышают пластичность (деформируемость) эритроцитов, способствуя улучшению реологических свойств крови и микроциркуляции, что подтверждено в наших исследованиях – увеличение электрофоретической подвижности эритроцитов под действием тиклопидина в дозе 400 мг в сутки; одновременно препарат понижал вязкость крови путем снижения фибриногена плазмы [6, 7].

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт применения тиенопиридинов при различных сердечно-сосудистых патологиях: ОКС, инсульте головного мозга, облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и диабетической ангиопатии. Наилучшие результаты получены при комбинированном лечении тиенопиридинами в сочетании с аспирином, что позволило уменьшить терапевтические дозы указанных препаратов, снизить количество побочных эффектов и удешевить лечение [3, 11].

В исследованиях CATS (Canadian-American Ticlopidin Study), куда были включены результаты лечения 1053 пациентов, перенесших недавно (в последние 4 месяца) эпизоды ишемических приступов, было продемонстрировано уменьшение риска развития ИМ, повторного инсульта и сосудистой смерти на 30,2 % [11, 19].

Сходные результаты представлены французскими исследователями Y.C. Aican с сотрудниками (1989) и в шведском многоцентровом исследовании STIM. Французские исследователи наблюдали за 169 пациентами, в исследовании STIM было включено 687 пациентов с перемежающейся хромотой. Назначение тиклопидина проводилось по стандартной методике 250 мг в сутки с добавлением 75–100 мг аспирина в сутки. В обеих группах наблюдения количество сосудистых осложнений снизилось на 38–40 % с одновременным улучшением периферического кровотока [11, 15].

По данным исследования TASS (Ticlopidine Aspirine Stroke Study), которое было выполнено с целью сравнения профилактической активности тиклопидина (500 мг в сутки) и ацетилсалициловой кислоты (1300 мг в сутки) у больных с ИБС, эффективность тиклопидина была значительно выше при меньшем количестве побочных эффектов: риск развития инсультов и ИМ в группе тиклопидина был на 24 % меньше в первый год наблюдения по сравнению с группой пациентов, принимавших только аспирин в указанной дозе [3, 5, 8, 19].

Таким образом, в настоящее время наиболее предпочтительным по сравнению с монотерапией, с точки зрения эффективности в профилактике эпизодов ишемии, развития ИМ и стоимости лечения, является использование тиенопиридинов в сочетании с аспирином (100 мг в сутки), так как они являются мощными ингибиторами агрегации и адгезии тромбоцитов и эритроцитов, а следовательно, эффективными антитромботическими средствами с минимизацией побочных эффектов, применяющимися в кардиологической практике.

Основной клинической проблемой применения аспирина, помимо риска кровотечений (особенно у пожилых пациентов), являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в виде развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Эрозивно-язвенные изменения слизистой желудочно-кишечного тракта на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в стандартизированных дозах, применяемых в кардиологической практике, – общеизвестный факт [12–14, 20].

Долгое время единственным и практически 100 %-ным решением этой проблемы многие клиницисты считали применение кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты: Тромбо АСС, Аспифат, Аспирин-С, Аспирин Упса и т. д. Однако, согласно результатам последних исследований, отмечено образование эрозий и язв желудка даже при применении аспирина, покрытого кишечнорастворимой оболочкой, которые рубцевались в 90 % наблюдений при применении циметидина и антацидов только после отмены этих форм аспирина [1, 3].

Сравнительно мало известны и недавно описаны поражения тонкого и толстого кишечника, вызванные аспирином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами: скрытые и явные кровотечения, перфорации, стриктуры, обострения хронических энтероколитов. Частота этих осложнений дистальнее двенадцатиперстной кишки значительно меньше, чем в желудке и начальном отделе двенадцатиперстной кишки, тем не менее, они также оказывают отрицательное влияние на практическую значимость аспирина в профилактике ишемических приступов [16–18].

Поражения тонкого кишечника в виде энтеропатий при приеме ацетилсалициловой кислоты встречались чаще, чем в контрольной группе пациентов (не принимавших аспирин). Наиболее характерными были: диафрагмоподобные стриктуры – синдром обструкции тонкого кишечника и аспирин-индуцированная энтеропатия – синдром, характеризующийся кишечными кровотечениями, потерей белка и мальабсорбцией.

Поражения толстого кишечника при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов бывают двух типов:

- I – поражения в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы-эрозии в слепой, ободочной, сигмовидной кишке),
- II – поражения в ранее измененном кишечнике (перфорации при дивертикулезе, обострение хронических воспалительных процессов).

Вопросы профилактики поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при назначении ацетилсалициловой кислоты до конца не изучены и остаются актуальными в клинической практике. В настоящее время, по данным литературы, очевидно лишь то, что использование кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты не решает этой проблемы.

Все вышеперечисленное ставит перед фармакологами и клиницистами задачи создания и внедрения в клиническую практику новых форм лекарственных препаратов, способных защитить желудочно-кишечный тракт от повреждающего воздействия пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов.

Аспирин-индуцированные осложнения в слизистой желудочно-кишечного тракта диктуют его отмену и назначение цитопротекторов – антацидов. В ряде клинических и экспериментальных исследований показано, что антациды способны эффективно лечить и профилактировать возникновение эрозий и язв в слизистой оболочке желудка при применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Было продемонстрировано, что цитопротекторный эффект антацидов реализуется через стимуляцию образования простагландинов в стенке желудка (снижение простагландинов в слизистой желудка – основной механизм эрозивно-язвенного процесса, вызванного применением аспирина), усиление секреции бикарбонатов и увеличение гликопротеинов в слизистой желудка.

Особый интерес представляет препарат Кардиомагнил (Nycomed), который представляет собой соединение ацетилсалициловой кислоты (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с невсасываемым антацидом – гидроокисью магния.

Невсасываемые антациды являются одними из наиболее часто применяемых препаратов в гастроэнтерологической практике при лечении заболеваний желудка, в т. ч. и язвенной болезни. Свой положительный эффект невсасываемые антациды реализуют через адсорбцию соляной кислоты в желудке. Кроме того, они обладают и рядом других положительных эффектов: снижают протеолитическую активность желудочного секрета (адсор-

бируют пепсин, снижают его активность через повышение рН среды), обладают обволакивающим свойством, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Гидроокись магния, входящая в состав Кардиомагнила, является наиболее быстродействующим антацидом по сравнению с гидроокисью алюминия, что является чрезвычайно важным моментом при использовании этого препарата в антиагрегантном лечении. Ацетилсалициловая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: терапевтические концентрации аспирина в плазме крови достигаются через 15–20 минут от момента приема препарата, при этом специально проведенные исследования показали, что гидроокись магния в составе Кардиомагнила не влияет на скорость всасывания ацетилсалициловой кислоты [1, 3].

Таким образом, профилактика тромбозов и тромбоэмболий, являющихся ключевым моментом в развитии сердечно-сосудистых патологий (острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, ишемические инсульты, тромбоэмболии легочной артерии, поражение почек, периферические ангиопатии) с помощью антиагрегантных препаратов является определяющим направлением в лечении больных в терапевтической и хирургической практике. Тиенопиридины (в частности, клопидогрель – плавикс), ацетилсалициловая кислота способствуют активной профилактике тромбоэмболизма, а их сочетание позволяет уменьшить количество принимаемого препарата с повышением терапевтической активности и снижением побочных эффектов.

Кардиомагнил – первая комбинация в России ацетилсалициловой кислоты (антиагрегант) и гидроокиси магния (антацидный компонент), которая устраняет ульцерогенное и диспептическое действие аспирина, что позволяет рекомендовать его в широкую практику лечения и профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Литература

1. Кулес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту: пособие для врачей. 2004.
2. 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 // РМЖ. 2003. Т. 11. № 5. С. 253.
3. Остроумова О.Д. Возможности применения кардиомагнила у пациентов с сахарным диабетом // РМЖ. 2004. Т. 12. № 5. С. 350.
4. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 10. С. 472.
5. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов // Фарматека. 2003. № 12. С. 94.
6. Шилов А.М., Мельник М.В. Тиклин в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. Мед. Вести. 2003. № 4. С. 42.
7. Шилов А.М., Святков И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса // РМЖ. 2003. Т. 11. № 9. С. 552.
8. Antitrobotic Nrialists, Collaboration, Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infaction and stroke in high risk patients // BMJ. 2002, 324, 71.
9. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nature Reviews. 2003. 2, 15.
10. Chan F.K., Chung S.C., Suen B.Y. et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen // N. Engl. J. Med. 2001, 29; 344(13):967.
11. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) investigators. Effects of dopedogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N.Engl.J.Med. 2001.345, 494.
12. Cole F.T., Hudson N., Liew L.C. et al. Protection of Human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. 13 (2): 187.
13. Dommann H. G., Burhardt F., Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999. 13 (8): 1109.

14. Kelly J.P., Kaufman D.W., Jugelon J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product // *Lancet*. 1996, 348:1413.
15. Mehta S., Yusuf S., Peters R et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *Lancet*. 2001. 358, 527.
16. Petrosky D. Gastric safety and enteric-coated aspirin // *Lancet*, 1997, 349.
17. Petrosky D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo // *Clin. Ther.* 1993, 15: 314.
18. Petrosky D. Endoscopic comparison of various preparations: gastric mucosal adaptability to aspirin restudied // *Curr. Ther. Res.* 1989, 45:345.
19. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen. (ASSENT) – 3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abeximab or unfractionated heparin: the ASSENT –3 randomised trial in acute myocardial infarction // *Lancet*. 2001. 358, 605.
20. Savon J., Allen M.L., DiMarino A.J. Gastrointestinal blood loss with low-dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration // *Am. J. Gastroenterol.* 1995, 90: 581.

Издательский дом «Академиздат»