

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 618.3-06:616.12-08

Е. С. Жунусов¹, Д. Ж. Тайжанова², Р. М. Абдуллабекова¹

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

¹Кафедра фармацевтических дисциплин и химии,

²кафедра внутренних болезней №1 Карагандинского государственного медицинского университета

В статье рассмотрены особенности применения двойной антитромботической терапии (клопидогрела и тикагрелора в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) в реальной клинической практике при остром коронарном синдроме с подъемом и без подъема сегмента ST. Обсуждены преимущества и недостатки комбинации некоторых антитромботических препаратов и препаратов, действующих на сердечнососудистую систему, и их комбинаций при инвазивной тактике у больных с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: чрескожные коронарные вмешательства, антитромботическая терапия, острый коронарный синдром

В последние годы получил широкое распространение термин *острый коронарный синдром* (ОКС). Впервые это собирательное понятие было введено в клиническую практику в 80-ых гг. прошлого века и было обусловлено изменением взглядов на тактику ведения больных с острой коронарной патологией [1]. В соответствии с определением, ОКС – это сочетание клинических симптомов, позволяющих предположить острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС) [1].

В последнее десятилетие был принят ряд нормативных документов, регламентирующих ведение больных с ОКС (в том числе назначение лекарственных препаратов), основанный на результатах многочисленных мультицентровых рандомизированных, плацебо-контролируемых, сравнительных исследований. В Республике Казахстан разработаны и приняты в практику национальные клинические протоколы диагностики и лечения острого коронарного синдрома (протокол №8 от 17.04.2012 ЭС МЗ РК и протокол №1 от 08.01.2013). Эти национальные руководства разработаны на основе международных руководств по ведению больных с ОКС. Тем не менее, в фармакотерапии ОКС остается много нерешенных проблем. Прежде всего это обусловлено одновременным назначением нескольких лекарственных средств (ЛС), множественностью их фармакологических эффектов и взаимодействия, одномоментным использованием ЛС, проявляющих синергизм или антагонизм фармакологического действия. В настоящее время основными требованиями к эффективности ЛС являются улучшение течения заболевания, снижение числа неблагоприятных исходов, а побочные эффекты не должны угрожать жизни больного и ограничивать пе-

реносимость ЛС. Однако проводимые клинические исследования в ряде случаев демонстрируют неоднозначные результаты. Остаются не до конца решенными вопросы назначения антиагрегантов, их сочетания с другими лекарственными препаратами с учетом пользы в плане профилактики повторных ишемических событий, тромбозов стента после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с развитием рестеноза и риска развития фатальных кровотечений. Помимо этого продолжается обсуждение возможности и рациональности одновременного назначения антитромботических препаратов (клопидогрела) и ингибиторов протонной помпы (ИПП); ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антиагрегантов и т.д. Характер взаимодействия лекарственных препаратов, применяющихся при ОКС, определяет необходимость разработки персонального подхода к назначению медикаментозной терапии.

Цель работы – определение вариантов индивидуального подбора медикаментозной терапии, проводимой больным с ОКС, с точки зрения эффективности и безопасности, а также обоснование возможности контроля проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 115 пациентов с ОКС, среди которых 49 женщин (42,6%) и 66 мужчин (57,4%). Средний возраст составил $65,1 \pm 0,94$ г. Пациенты были разделены на группы в зависимости от назначенной двойной антитромботической терапии (ДАТТ): I группа включала в себя пациентов, получающих клопидогрел в дозе 75 мг/сут в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) 100 мг – 59 (51,3%). Во II группу вошли пациенты, получающие тикагрелор в суточной

дозе 180 мг в комбинации с АСК 100 мг – 56 (48,7%).

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты с клиникой ОКС, имеющие показания к назначению ДАТТ, в том числе после ЧКВ. Критерии исключения: больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ФК IIB, ФК III-IV по МКБ X; больные с ИБС после ЧКВ с сопутствующей патологией: хроническая ревматическая болезнь сердца, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких 2-3 стадии, декомпенсированный цирроз печени, онкологические и гематологические заболевания; наличие противопоказаний для проведения ЧКВ и/или назначения ДАТТ.

В 64 случаях (55,7%) был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST и в 51 (44,3%) – без подъема сегмента ST. Всем пациентам проводилось стандартное лабораторное и инструментальное обследование. Диагноз инфаркта миокарда устанавливали в соответствии с общепринятым определением, предложенным в 2007 г. (МКБ-X, ВОЗ). Ключевыми позициями в диагностике были данные субъективного и объективного обследования пациентов, изменения на ЭКГ и положительный тропониновый тест. В 15,2% случаев был выполнен системный тромболизис; первичная ангиопластика и стентирование проведены у 54,7% больных.

Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel: выполнен расчет средней арифметической величины (M) и ошибки средней (m), для оценки вероятности и достоверности полученных данных рассчитывался Т-критерий Стьюдента (p). Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с ОКС получали стандартную терапию: антитромботические препараты, антиангинальные препараты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ (при непереносимости – антагонисты рецепторов ангиотензина II), статины, в случае спазма коронарных артерий назначали блокаторы медленных кальциевых каналов. По показаниям применяли антиаритмические средства (амиодарон). Большинству пациентов выполняли медикаментозную и немедикаментозную реваскуляризацию миокарда: проводили тромболитическую терапию и/или стентирование коронарных артерий. Фармакологический эффект лекарственных препаратов оценивали с учетом

направленности и силы действия на свертывающую и противосвертывающую системы, на гемодинамическую разгрузку, на нейрогуморальные системы и кардиопroteкцию. Индивидуальная переносимость препаратов оценивалась по результатам собеседования с больными о развитии побочных явлений, их характере и времени возникновения в процессе лечения. Переносимость лекарственного препарата оценивалась как хорошая при отсутствии побочных эффектов, удовлетворительная – при наличии преходящих побочных явлений, не требующих отмены препарата, неудовлетворительная – при возникновении побочных явлений, потребовавших отмены лекарственного препарата.

Результаты исследования показали, что частота ранних тромбозов стентов после первичной ЧКВ в обеих группах сопоставима и составила 3,38% в группе получавших клопидогрел в комбинации с АСК и 3,57% в группе тикагрелор в комбинации с АСК, что не противоречит литературным данным. Для оценки антитромботической терапии учитывали: общее количество тромбоцитов, АЧТВ (при гепаринотерапии), фибриноген, степень агрегации тромбоцитов (при проведении массивной антитромботической терапии, при прогрессировании ИБС на фоне приема антиагрегантов и при высоком риске неблагоприятных исходов). Пациентам группы высокого риска развития неблагоприятных исходов с целью профилактики ранних тромбозов до стентирования коронарных артерий проводили антиагрегантную терапию с назначением клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг однократно с продолжением терапии в дозе 75 мг в сут в комбинации с АСК 100 мг [2, 3, 6]; тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг однократно с продолжением терапии в дозе 90 мг дважды в сут в комбинации с АСК в дозе 100 мг [4]. Частота клинически значимых кровотечений при ОКС на фоне массивной антитромботической терапии составила 1,97% и 2,1% соответственно. Учитывая ulcerогенное действие антиагрегантов с последующим развитием гастропатий, пациентам назначались ингибиторы протонной помпы (омепразол). Принимая во внимание характер лекарственного взаимодействия ингибиторов протонной помпы (конкурентные ингибиторы CYP2C19) и клопидогрела (субстрат CYP2C19), оценивали частоту тромбозов стентов в группе пациентов, получающих омепразол наряду с антитромботической терапией, в сравнении с группой без омепразола [5, 7]. Различий между группами не выявлено. Степень гемодинамической разгрузки оценивали по клинико-инструментальным показателям (клиническая

симптоматика, частота сердечных сокращений, АД, результаты ЭКГ и ЭхоКС). Учитывая характер лекарственного взаимодействия β-адреноблокаторов и антиаритмика амиодарона (в виде усиления эффекта β-блокаторов при одновременном назначении амиодарона), подбор дозы β-блокаторов проводили индивидуально с назначением малых доз. Такой подход к оценке эффективности и безопасности проводимой терапии позволил проводить персональный подбор и коррекцию лекарственной терапии при ОКС.

Таким образом, индивидуальный подход с учетом комплексной оценки действия комбинаций лекарственных препаратов позволил подобрать оптимальные дозы каждого препарата, улучшить клиническое течение заболевания, снизить частоту нежелательных эффектов и повысить качество проводимой фармакотерапии больным с ОКС. Такой подход способствовал снижению госпитальной смертности от острых форм ишемической болезни сердца, уменьшению материальных затрат на лечение и реабилитацию больных, сокращению длительности дней потери трудоспособности, снижению инвалидизации и повышению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Абсеитова С. Р. Острый коронарный синдром: современные аспекты диагностики и лечения. – Астана, 2014. – 204 с.
- 2 Аверков О. В. Клопидогрел: необходимость, возможности и варианты нагрузочных доз //Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – №20 (1). – С. 1-6.
- 3 Добровольский А. В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы //Рус. мед. журн. – 2009. – №8. – С. 558-569.
- 4 Лагута П. С. Применение тикагрелора у больных с острым коронарным синдромом и при чрескожном коронарном вмешательстве / П. С. Лагута, Ю. А. Карпов //Рус. мед. журн. – 2012. – №14. – С. 725-727.
- 5 Сторожаков Г. И. Современные аспекты применения препарата клопидогрел для лече-

ния и профилактики атеротромбоза. Атмосфера /Г. И. Сторожаков, О. А. Тронина //Новости кардиологии. – 2001. – №1. – С. 12-20.

6 Сулимов В. А. Антитромботическая терапия при чрескожных коронарных вмешательствах //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №3. – С. 91-100.

7 Norgard N. B. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors /N. B. Norgard, K. D. Mathews, G. C. Wall // Ann. Pharmacother. – 2009. – V. 43. – Pp. 1266-1274.

REFERENCES

- 1 Abseitova S. R. Acute coronary syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. – Astana, 2014. – 204 p.
- 2 Averkov O. V. Clopidogrel: necessity, opportunities and options for loading doses // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2011. – No. 20 (1). – Pp. 1-6.
- 3 Dobrovolskii A. V. Clopidogrel in the treatment of diseases of the cardiovascular system //Rus. med. journal. – 2009. – No. 8. – Pp. 558-569.
- 4 Laguta P. S. Application of ticagrelor in patients with acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention /P. S. Laguta, Yu. A. Karpov //Rus. med. journal. – 2012. – No. 14. – Pp. 725-727.
- 5 Storozhakov G. I. Modern aspects of the drug clopidogrel administration for the treatment and prevention of atherothrombosis. Atmosphere /G. I. Storozhakov, O. A. Tronina //News of cardiology. – 2001. – No. 1. – Pp. 12-20.
- 6 Sulimov V. A. Antithrombotic therapy for percutaneous coronary intervention //Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2008. – No. 3. – Pp. 91-100.
- 7 Norgard N. B. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors /N. B. Norgard, K. D. Mathews, G. C. Wall // Ann. Pharmacother. – 2009. – V. 43. – Pp. 1266-1274.

Поступила 22.02.2016 г.

Ye. S. Zhunusov¹, D. Zh. Tayzhanova², R. M. Abdullabekova¹

PHARMACEUTICAL APPROACHES TO THE ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

¹*Department of pharmaceutical sciences and chemistry,*

²*Department of internal diseases No. 1 of Karaganda state medical university*

The article describes the features of the use of double antiplatelet therapy (clopidogrel and ticagrelor in combination with acetylsalicylic acid) in clinical practice in acute coronary syndrome with elevation and without ST-segment elevation. There were discussed the advantages and disadvantages of some combination of antithrombotic drugs and drugs acting on the cardiovascular system, and their combination with invasive tactics in patients with acute coronary syndrome.

Key words: percutaneous coronary interventions, antithrombotic therapy, acute coronary syndrome

Е. С. Жунусов¹, Д. Ж. Тайжанова², Р. М. Абдуллабекова¹

ӨТКІР КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОММЕН ПАЦИЕНТТЕРДЕГІ АНТИТРОМБОТИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯҒА
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ КӨЗҚАРАСТАР

Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің ¹фармацевтикалық пәндер және химия кафедрасы,
²№1 ішкі аурулар кафедрасы

Мақалада ST сегментін көтерумен және көтерусіз өткір коронарлық синдром кезінде нақты клиникалық практикада қос антитромботикалық терапияны (ацетилсалицилдік қышқылмен құрамдастықта клопидогрел мен тикагрелор) қолданудың ерекшеліктері қарастырылған. Кардиоваскулярлық жүйеге әсер ететін бірқатар антитромботикалық препараттар мен препараттар құрамдастығының және олардың өткір коронарлық синдроммен науқастардағы инвазивтік тактика кезіндегі құрамдасуының басымдықтары мен кемшіліктері талқыланған.

Кілт сөздер: тері арқылы коронарлық араласу, антитромботикалық терапия, өткір коронарлық синдром