

Частное учреждение образовательная организация высшего
образования

Медицинский университет Реавиз

Кафедра гуманитарных дисциплин

Реферат по дисциплине «Основы философии»

На тему «Философские аспекты. Применение антиагрегантов»

Выполнила студент: 2 курса

группы 21-8101

Дмитриева В.А.

Проверил:

к.ф.н., доцент Колыбанов А.В.

Самара – 2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. Общая характеристика антиагрегантов.....	5
1.1. История открытия антиагрегантов.....	5
1.2. Классификация и механизмы действия основных антиагрегантов.....	7
1.3. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ или ДААТ, dual antiplatelet therapy DAPT).....	12
ГЛАВА 2. Современные проблемы и перспективы применения антиагрегантов.....	16
2.1. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте.....	16
2.2. Резистентность к клопидогрелу.....	17
2.3. Безопасность антиагрегантной терапии.....	19
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	21
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	22

ВВЕДЕНИЕ

Опасность тромбозов для человека стала широко известна с середины XIX века, после того как Рудольф Вирхов дал описание причин тромбообразования. Современная статистика показывает, что почти 25 миллионов человек ежегодно погибают от тромбозов. При этом более 18 миллионов людей погибают от артериальных тромбов вследствие атеротромбоза и более 6 миллионов от венозного тромбоэмболизма (венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии).

Антиагреганты – это группа лекарственных средств, которые призваны подавлять процесс тромбообразования за счёт торможения склеивания тромбоцитов между собой. Кроме того, приём антиагрегантов препятствует прилипанию тромбоцитов к сосудистой стенке. В результате реологические свойства крови повышаются, а свёртывающая система крови будет угнетаться. Антиагреганты позволяют разрушать уже существующие тромбы. Приём антиагрегантов на ранних стадиях формирования тромба позволяет достичь максимального эффекта.

Антиагреганты имеют широкое применение в медицине. Их назначают в качестве профилактики тромбообразования после хирургических вмешательств, при ишемической болезни сердца, при острой ишемии головного мозга, при тромбофлебите и постинфарктном кардиосклерозе. [1, 102]

Цель данного реферата является исследование философских проблем антиагрегатной терапии в современном мире.

В соответствии с поставленной целью необходимо решить следующие задачи:

1. Раскрыть содержание понятий антиагреганты, антиагрегатная терапия;
2. Рассмотреть историю открытия и классификацию антиагрегантов;
3. Проанализировать воздействие антиагрегантных препаратов на

организм человека.

Методология работы состоит из следующих методов исследования: анализ, синтез, сравнительный анализ, поисковый метод.

Реферат состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы.

ГЛАВА 1. Общая характеристика антиагрегантов

1.1. История открытия антиагрегантов

В древнеегипетских папирусах, датируемых 1534 г. до н.э., среди описания более чем 700 лекарственных и растительных препаратов как важнейшее упоминается растение tjeret или salix, известное сегодня как ива. [2, 122]

В античном мире это средство широко использовалось в качестве общетонизирующего. Сотни лет спустя, в 1758 г. в Англии Эдвард Стоун опубликовал результаты первого клинического исследования по применению коры ивы в качестве эффективного средства лечения больных малярией.

Начало XIX века было отмечено значительным прогрессом в области науки и развития технологий. В 1828 г. профессор фармакологии Мюнхенского университета Иоганн Йозеф Бюхнер рафинировал продукты коры ивы и идентифицировал активное вещество, названное им «салицин».

В 1838 г. итальянским химиком Р. Пириа из салицина была синтезирована салициловая кислота. В начале и середине XIX века салицин и салициловая кислота широко использовались во всей Европе для лечения различных болей, лихорадки и воспалений. [5, 48]

Однако в то время препараты салициловой кислоты имели ужасный вкус и плохую переносимость с побочными явлениями со стороны желудочно–кишечного тракта, что побуждало большинство пациентов отказываться от их применения.

В 1852 г. Ч. Герхардт определил молекулярную структуру салициловой кислоты, заменил гидроксильную группу на ацетильную и впервые синтезировал ацетилсалициловую кислоту (АСК). К сожалению, получившееся соединение было нестойким и не привлекло дальнейшего внимания фармакологов.

Более удачливым оказался Г. Кольбе в 1859 г., благодаря которому стало возможным промышленное производство АСК. В 1897 г. молодой химик Ф. Хоффман из «Friderich Bayer & Co» разработал устойчивую и более удобную форму АСК, стараясь при этом минимизировать побочные действия лекарства, и в 1899 г. новый препарат был выпущен под торговой маркой Аспирин.

В то время и на протяжении еще более чем 50 лет АСК использовалась исключительно как противовоспалительное, жаропонижающее и анальгезирующее средство. В 1953 г. Калган опубликовал первое сообщение о применении АСК для профилактики и лечения ишемической болезни сердца (ИБС).

Действие АСК на тромбоциты было впервые описано в 1954 г. Анри Боунамо.

В 1967 г. Квик обнаружил, что АСК увеличивает время кровотечения. Однако ингибиторный эффект АСК на синтез тромбоксана не был известен до 70-х годов прошлого века. В 1971 г. Вейном была опубликована работа, удостоенная Нобелевской премии, в которой было описано дозозависимое действие АСК на синтез простагландинов. В 1976 г. была идентифицирована и выделена фармакологическая цель действия Аспирина – фермент циклооксигеназа (ЦОГ). [5, 50]

Блокатор АДФ-рецепторов клопидогрель был открыт компанией Санофи-Синте-лабо и разрешен к продаже в Европейском Союзе в 1998 г., а в США – в 1997 г.

В 1983 г. разработаны антагонисты P_v/P_u гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов для лечения больных тромбастенией Гланцмана.

В последние годы они широко используются в лечении пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема ST (в сочетании с гепаринами или АСК), для профилактики тромбоза и реокклюзии в связи с проведением чрескожных вмешательств (ЧКВ). [2, 122]

1.2. Классификация и механизмы действия основных антиагрегантов

Профилактика и лечение артериального тромбоза имеет важное значение для пациентов с определенными заболеваниями, при которых риск тромбоза или тромбоэмболии может привести к катастрофическим последствиям, таким как сердечный приступ, тромбоэмболия легочной артерии или инсульт.

Антиагреганты – это группа препаратов, препятствующих тромбообразованию. [3, 41]

К сегодняшнему дню известно более 20 различных лекарственных препаратов, которые способны угнетать функции тромбоцитов путем различных механизмов действия.

Выделяют следующие группы препаратов:

1. Вещества, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты:

- Ингибиторы циклооксигеназы — ацетилсалициловая (АСК), индobufен, флурбипрофен, сульфинпирозон, трифлюзал, индометацин, омега-3- жирные кислоты, NO-рилизинг АСК.

- Ингибиторы тромбоксансинтетазы — дазоксибин, озагрел.

- Ингибиторы рецепторов ТхА2 — ридогрел, нирогрел, пикатомид, вапипрост.

- Субстанции, ингибирующие рецептор тромбоксана и простагландина

H2 — «рецептор, связанный с G-протеином» (ТХА2\PGH2) — ифетробан, сулотробан и др.

2. Вещества, взаимодействующие с активированными рецепторами.

- Блокаторы рецепторов АДФ;

- P2Y12 — тиклопидин, клопидогрель, прасугрель, тикаглерол, кангрелор и др);

- Ингибиторы рецепторов тромбина (PAR-1);

- Пептидные антагонисты, PAR1-антагонисты (E5555, SCH530348).

3. Ингибиторы рецепторов серотонина — кетансерин.

4. Антагонисты гликопротеинов IIb/IIIa:

- для внутривенного применения — абциксимаб (реоПро), эпифибатид

(интергилин 8), тирофибан (аггратат), монофрам, ламифибан;

- для приема внутрь — ксемилофибан, орбофибан, сибрафибан, лотрафибан и др.

5. Вещества, действующие путем увеличения циклических нуклеотидов:

- Активаторы торможения аденилатциклазы (ПГЕ1 — алпростадил);
- Ингибиторы фосфодиэстеразы — (ПГІ2 — эпорростенол);
- Активаторы гуанилатциклазы — аналоги простагландина

(илопрост), теofilлин, дипиридамол, циластазол NO, производные нитратов, молсидомин. [3, 45-47]

Антиагреганты действуют на этапе свертывания крови, во время которого происходит слипание, или агрегация, тромбоцитов. Они ингибируют (угнетают) процесс склеивания кровяных пластинок, и свертывания не происходит. Разные препараты этой группы имеют разные механизмы действия для получения антиагрегантного эффекта.

Сегодня в медицине применяются как давно известные средства, способствующие разжижению крови, так и современные препараты, имеющие меньшее количество противопоказаний и менее выраженные побочные эффекты. Фармакология постоянно работает над новыми лекарствами, характеристики которых будут лучше, чем у предыдущих.

Первым в списке стоит ацетилсалициловая кислота, или аспирин, – самое известное средство, которое широко применяется не только как антиагрегант, но и как противовоспалительное и жаропонижающее.

Механизм действия аспирина заключается в подавлении биосинтеза тромбоксана A₂, который находится в тромбоцитах. Таким образом,

процесс слипания нарушается и кровь свертывается медленнее. В больших дозах ацетилсалициловая кислота действует и на другие факторы свертывания, отчего противосвертывающий эффект только усиливается.

Показания к применению:

- первичная профилактика острого ИМ при наличии факторов риска (например, СД, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного ИМ;
- нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие ОИМ) и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и ее ветвей (в том числе при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

Наиболее частые побочные эффекты, характерные для всех антиагрегантов: геморрагические реакции, раздражающее действие на ЖКТ, аллергические реакции, гематотоксическое и гепатотоксическое действие. [4, 15]

Дипиридамол. По механизму действия тормозит ФДЭ, тем самым увеличивая содержание цАМФ в тромбоцитах. Увеличивает высвобождение простациклина из ЭК, также увеличивает содержание аденозина в крови, что приводит к стимуляции аденилатциклазы и

увеличению содержания цАМФ в тромбоцитах. Оказывает влияние и на адгезию, и на агрегацию тромбоцитов.

Основные показания к применению - это нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, дисциркуляторная энцефалопатия, в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции.

Побочные эффекты:

- раздражающее действие на ЖКТ;
- тромбоцитопения, кровоточивость;
- гипотония, брадикардия;
- синдром «обкрадывания» у больных с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (дискутабельное побочное действие).

Тиенопиридины. Наиболее используемым в большинстве клинических ситуаций из группы тиенопиридинов является клопидогрел. Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов.

Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов.

Благодаря необратимому связыванию, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Показания к применению:

- у пациентов с ИМ (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;

- у пациентов с острым коронарным синдромом: - без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК);
- с подъемом сегмента ST (ОИМ) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболиза (в комбинации с АСК);
- у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с АСК). [4, 17]

Прасугрел. В фармакокинетическом и фармакогенетическом аспектах прасугрел имеет преимущество перед клопидогрелем, заключающееся в том, что образование активного метаболита прасугрела происходит при участии нескольких изоферментов – CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, что исключает негативное взаимодействие препарата с индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450.

Показания к применению:

- пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или ИМ без подъема сегмента ST, которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика;
- пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST, которым планируется первичная или отложенная чрескожная коронарная ангиопластика.

Тикагрелор. Применяется при профилактике атеротромботических событий (одновременно с АСК) у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, ИМ (инфаркт миокарда) без подъема сегмента ST или ИМ с подъемом сегмента ST), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или АКШ (аортокоронарное

шунтирование). Также при профилактике (одновременно с АСК) атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с ИМ в анамнезе (ИМ перенесен один год и более назад) и высоким риском развития атеротромботического осложнения.

Блокаторы P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Препараты этой группы ингибируют P₂Y₁₂ рецепторы тромбоцитов, нарушая процесс связывания их с фибриновыми волокнами, тем самым тормозят агрегацию тромбоцитов. Назначение блокаторов P₂Y₁₂ рецепторов оптимально у больных с острым коронарным синдромом (группа высокого риска), чрескожной реваскуляризации миокарда в качестве дополнения к традиционной антитромботической терапии.

Основные побочные эффекты:

- кровотечение;
- аллергические реакции;
- желудочно-кишечные расстройства;
- тромбоцитопения.

Таким образом, современные антиагреганты способны на разных уровнях препятствовать участию тромбоцитов в процессе внутрисосудистой гемокоагуляции. Тем самым они снижают риск тромбоза, но при этом способны повышать риск кровотечений.

1.3. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ или ДААТ, dual antiplatelet therapy DAPT)

На сегодняшний день существуют определённые клинические ситуации, характеризующиеся высоким риском тромботических осложнений и требующие использования комбинации антитромбоцитарных препаратов, при этом наибольшую доказательную базу имеет комбинация АСК и препаратов группы антагонистов рецепторов тромбоцитов P₂Y₁₂ (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел и др.).

Такая комбинация оказалась особенно эффективной у больных с острым коронарным синдромом, а также у пациентов, перенёсших чрескожное коронарное вмешательство. Среди всех возможных вариантов в клинической практике широко используют комбинацию АСК и клопидогрела как наиболее изученную и доступную. Применение именно этой комбинации обозначается термином «двойная антитромбоцитарная терапия», которая сегодня составляет основу лечения больных с ОКС и лиц, подвергающихся ЧКВ.

Огромное множество испытаний показало, что комбинация аспирина с антагонистом P2Y₁₂-рецепторов оказывает более выраженный антитромбоцитарный эффект, чем только аспирин. Это привело к массовому использованию клопидогрела. Кроме того, в ДАТ используются празугрел и тикагрелор, они имеют больший эффект, хотя и более высокий риск кровотечений. Клиническая польза блокаторов гликопротеиновых P_{1b}/P_{3a} рецепторов в этой комбинации сомнительна, и они больше используются как средство экстренной терапии и при ЧКВ. В комбинации с аспирином показал свою эффективность ворапаксар, однако его применение ограничено ввиду серьёзного повышения риска кровотечений [6]

Современные международные руководства рекомендуют добавлять к ДАТ приём ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые снижают геморрагический риск у пациентов с анамнезом кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Препараты этой группы необходимы также лицам с несколькими факторами риска развития кровотечений ЖКТ, которые требуют назначения антитромбоцитарной терапии. Результаты недавно опубликованного мета-анализа обсервационных исследований и данные специального анализа рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что приём ИПП снижает риск

кровотечений на 41%, а риск смерти — на 18% по сравнению с отсутствием приёма препаратов этой группы.

Однако ИПП могут влиять на выраженность антитромбоцитарного эффекта клопидогрела, снижая формирование его активного метаболита. FDA и EMA сделали предупреждения, касающиеся потенциального клинического воздействия ИПП и их фармакокинетических взаимодействий. Большинство больных, включённых в мета-анализ, принимали омепразол — самый мощный среди ИПП ингибитор CYP2C19 [7].

Несмотря на выраженный антиагрегантный эффект ДАТ, у некоторых пациентов продолжают развиваться ишемические поражения органов, что ставит в необходимость блокировать другие пути активации тромбоцитов. Самым важным для активации тромбоцитов соединением является тромбин.

Важно, что уровни тромбина остаются повышенными после ОКС, и, таким образом, блокирование эффекта тромбина является важной стратегией по снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих ДАТ. Существуют два подхода: непрямая модуляция эффектов тромбина путём блока PAR-1 рецепторов и прямое ингибирование тромбина или же тромбина и других факторов выше по коагуляционному каскаду. Непрямые ингибиторы тромбина применяются давно. с эпохи антагонистов витамина К, имеющих, несмотря на очевидную эффективность, ряд существенных недостатков.

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия АСК и клопидогрелем доказала свою эффективность и безопасность в предупреждении тромбозов стентов коронарных сосудов, а также обеспечивает существенные клинические преимущества перед монотерапией АСК в случае ОКС, вне зависимости от того, отмечается ли у больного подъем сегмента ST или нет, а также от того, проводится ли

пациенту тромболитическая терапия или нет. Главный принцип ДАТ в таких клинических ситуациях состоит в как можно более раннем назначении обоих антитромбоцитарных агентов (или их фиксированной комбинации) с использованием нагрузочных доз клопидогреля или обоих препаратов, если это показано. Поддерживающая терапия ДАТ (АСК + клопидогрель) должна быть постоянной и продолжаться достаточное количество времени. Оптимальная продолжительность лечения ДАТ определяется конкретной клинической ситуацией.

ГЛАВА 2. Современные проблемы и перспективы применения антиагрегантов.

2.1. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте

Исторически наиболее популярным антиагрегантом (в том числе в связи с низкой стоимостью) является аспирин (ацетилсалициловая кислота), разработанный в 1899 году фармацевтической компанией “Bayer”.

Аспирин оказывает действие на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы-1 тромбоцитов, метаболизирующей арахидоновую кислоту до эндоперекисей.

Аспирин необратимо ацетирует циклооксигеназу-1 (по аминокислотному остатку серина в положении 529) вблизи ее каталитического центра, препятствуя тем самым образованию метаболитов арахидоновой кислоты, прежде всего мощного активатора агрегации тромбоцитов тромбоксана A₂ [6].

Частота лабораторной резистентности к аспирину составляет 5—60% у пациентов, получающих этот препарат. Такой большой разброс показателя в значительной степени зависит от лабораторного диагностикума, применяемого для определения агрегации тромбоцитов.

В настоящее время наиболее вероятными причинами резистентности к аспирину признаны:

- усиление образования метаболитов арахидоновой кислоты по липооксигеназному пути, приводящих к ингибированию синтеза простанидина в эндотелиальных клетках, несмотря на снижение продукции тромбоксана A₂ [6];
- низкая приверженность пациентов к лечению аспирином (у 2% пациентов) или неадекватность его дозировки;
- полиморфизм гена циклооксигеназы, приводящий к синтезу аспиринчувствительной или аспиринорезистентной изоформ фермента;

- полиморфизм гена гликопротеина GP IIb/IIIa, обуславливающий синтез гликопротеинов с повышенным сродством к фибриногену;
- дисфункция эндотелия, сопровождающаяся повышением активности фактора Виллебранда и снижением уровня простациклина ;
- гиперхолестеринемия, увеличивающая ригидность мембран тромбоцитов, и ухудшающая чувствительность гликопротеиновых рецепторов.

Совместное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и аспирина также может приводить к уменьшению антиагрегантного эффекта последнего, поскольку НПВП конкурируют за место ацетилирования серина в ферменте циклооксигеназе 1-го типа, тем самым препятствуя реализации механизма действия ацетилсалициловой кислоты.

2.2. Резистентность к клопидогрелу

Клопидогрел, являющийся ацетилированным производным тиклопидина, по антиагрегантной активности в 6 раз превосходит последний. По аналогии с аспиринорезистентностью термином резистентность к клопидогрелу обозначают недостаточное ингибирование агрегации тромбоцитов в лабораторных тест-системах на фоне введения данного антиагреганта [5, 80].

Однако, следует иметь в виду, что в нормальных условиях тромбоциты обладают достаточно варибельным ответом на АДФ, поэтому выявленное в лабораторных условиях недостаточное ингибирование агрегации тромбоцитов при введении клопидогрела может отражать как истинную невосприимчивость к действию препарата, так и нормальную варибельность тромбоцитарного ответа на АДФ.

Частота лабораторной резистентности к клопидогрелу, по данным разных исследователей, составляет от 5 до 44%. Наиболее вероятными причинами резистентности к клопидогрелу являются неадекватность дозы

препарата, низкая приверженность пациентов к терапии, низкая абсорбция препарата, полиморфизм АДФрецепторов, невосприимчивых к действию активного метаболита клопидогрела, полиморфизм гена GP IIb/IIIa, цитохрома P450.

Реактивность тромбоцитов, а, следовательно, и вариабельность их ответа на терапию клопидогрелом увеличиваются при остром коронарном синдроме, остром инсульте, метаболическом синдроме и ожирении.

Существуют противоречивые мнения и о взаимодействии клопидогрела со статинами (в частности, с аторвастатином), поскольку последние конкурируют за цитохром P450, участвующий в превращении клопидогрела в активный метаболит, и тем самым могут уменьшать эффективность терапии данным антиагрегантом.

Таким образом, изменения тромбоцитарного ответа на антиагреганты в виде недостаточной его интенсивности или парадоксальной проагрегантной реакции могут объясняться различными причинами.

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что лабораторная резистентность к антиагрегантам (аспирину, клопидогрелу) ассоциируется с повторными сосудистыми тромбоэмболическими событиями. В связи с этим очевидна необходимость поиска путей восстановления чувствительности тромбоцитов к антиагрегантам. [9]

Одним из подходов может быть увеличение дозы антиагреганта для повышения концентрации последнего в крови. Применение нагрузочных доз препаратов в кардиологии приводит к усилению и ускорению антиагрегантного эффекта. Например, в исследованиях у здоровых добровольцах было показано, что быстрое и эффективное ингибирование агрегации тромбоцитов может быть достигнуто при однократном приеме 300 мг клопидогрела (терапевтическая доза в ангионеврологии составляет

75 мг/сут), а полный антиагрегантный эффект (снижение исходных показателей агрегации тромбоцитов на 60-80%) в этом случае наблюдается уже в течение 1,5-3 часов [7]. Однако увеличение дозы антиагреганта чревато увеличением риска геморрагических осложнений, что ограничивает клиническое применение данного подхода.

2.3. Безопасность антиагрегантной терапии

Наиболее серьезными осложнениями антиагрегантной терапии являются кровотечения, наиболее часто развиваются кровотечения из желудочно-кишечного тракта, внутричерепные кровоизлияния. Развитие кровотечений увеличивает риск ишемических событий и ассоциировано со значимым увеличением частоты неблагоприятных исходов.

Терапия АСК приводит к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений в 2,1 и внутричерепных кровоизлияния в 1,7 раза. ДАТ с использованием комбинации клопидогрела и АСК в сравнении с терапией АСК приводила к дополнительному увеличению риска развития «больших» кровотечений на 38%, без увеличения частоты жизнеугрожающих, фатальных и внутричерепных кровоизлияний [5, 83].

В сравнении с ДАТ клопидогрелом и АСК терапия тикагрелором в сочетании с АСК приводит к значимому увеличению частоты «больших» кровотечений, не связанных с проведением коронарного шунтирования, суммы «больших» и «малых» кровотечений, фатальных внутричерепных кровоизлияний.

Для тикагрелора характерны также специфические побочные эффекты, такие как развитие одышки и брадикардии [6]. Увеличение продолжительности ДАТ приводит к дополнительному увеличению риска кровотечений.

Риск развития геморрагических осложнений на фоне ДАТ может быть снижен за счет преимущественного использования лучевого доступа вместо бедренного у пациентов, подвергающихся ЧКВ, а также

назначения антисекреторных препаратов группы ингибиторов протонной помпы пациентам с высоким риском развития желудочно-кишечных кровотечений.

Несмотря на риски геморрагических осложнений, значимое снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий определяет итоговый положительный эффект антиагрегантной терапии.

Таким образом, высокая эффективность антиагрегантной терапии, возможность значительного снижения риска ишемических событий идет рука об руку с вероятным риском серьезных осложнений терапии – кровотечений. Корректное использование антиагрегантных препаратов с учетом результатов известных исследований, положений актуальных клинических рекомендаций является основой эффективного и безопасного лечения кардиологических пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеротромбоз продолжает оставаться первой причиной гибели людей в мире. Одним из ключевых препаратов в деле борьбы с данной патологией являются лекарственные средства, блокирующие функцию тромбоцитов.

Антиагрегантная терапия остается краеугольным камнем в лечении острых форм ишемической болезни сердца, вторичной профилактике, лечении больных с использованием современных рентгенэндоваскулярных технологий.

Доказательная база применения антиагрегантных препаратов основана на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, включавших десятки тысяч пациентов. Высокая эффективность антиагрегантной терапии, возможность значительного снижения риска ишемических событий идет рука об руку с вероятным риском серьезных осложнений терапии – кровотечений.

Корректное использование антиагрегантных препаратов с учетом результатов известных исследований, положений актуальных клинических рекомендаций является основой эффективного и безопасного лечения кардиологических пациентов. [8]

Благодаря доказанной эффективности и приемлемой безопасности в клинической практике разрешено к применению пока не так много препаратов. Ими являются АСК, клопидогрель, тикагеллор, прасугрель (не зарегистрирован в нашей стране), дипиридамола с медленным высвобождением вещества и блокаторы ГП IIb/IIIa для внутривенного применения.

Клинические испытания антагонистов тромбоксан-простагландиновых рецепторов, антагонистов тромбиновых рецепторов, новых блокаторов рецепторов P2Y₁₂ продолжают. Можно надеяться,

что новые препараты помогут в борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елисеев Р.Н., Миронченко С.И. Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – 305 с.
2. Поветкин С.В., Левашова О.В., Лунева Ю.В., Корнилов А.А., Польшакова И.Л., Клиническая фармакология антитромботических средств. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием антитромботических препаратов. – Курск: КГМУ, 2019. – 193 с.
3. Даниярова А. Н., Касымова Г. Н., Клиническая фармакология антиромботических лекарственных средств: методические рекомендации для студентов 4–6 курсов медицинского факультета. Бишкек: КРСУ, 2015. - 83 с.
4. Фустер В., Суини Дж.М., Аспирин. Исторический и современный терапевтический обзор // Циркуляция. Том 123, 2011. - 87 с.
5. Веселов С.В., Препараты, влияющие на систему свертывания крови; учебно-методическое пособие для ординаторов клинических кафедр медицинских вузов /– Тверь: 2018. – 93 с.
6. Эффекты клопидогреля в дополнение к аспирину у пациентов с острыми коронарными синдромами без подъема сегмента ST. URL: https://translated.turbopages.org/proxy_u/ (дата обращения: 25.09.22)
7. Сабатин М.С., Кэннон К.П., Гибсон К.М. и др.: Добавление клопидогреля к аспирину и фибринолитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758000/> (дата обращения: 27.09.22)
8. Танашян М.М., Раскуражев А.А., Кузнецова П.И. Аспирин: легенда

продолжается. Профилактическая медицина. 2018. URL: <https://doi.org/10.17116/profmed201821051124> (дата обращения: 28.09.2022)

9. Абугов С.А., Аверков О.В., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Руда М.Я.,

Шахнович Р.М., Явелов И.С. Выбор перорального антиагреганта для лечения острого коронарного синдрома. Неотложная кардиология 2015;4 URL:http://acutecardio.ru/sadm_files/journals/nomer_4_2014.pdf

(дата обращения: 28.09.2022)