

УДК 616.151.5-085.73.53

КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ТРОМБОЦИТТЕР ИНГИБИЦИЯСЫ ЖӘНЕ АНТИАГРЕГАНТ – КАРДИОМАГНИЛДІҢ РӨЛІ

Ш.Т. Жукушева, Қ.С. Зуриканов, Ш.Н. Райсханова, Р.Б. Егаубаева, Г.Ы. Какиманова
Семей Мемлекеттік медициналық университеті

Атеротромбоз процесінде тромбоциттердің орны туралы белгілі болған соң, адамзат олардың қызметін тежеуіне әсер ететін препараттарды ойлап табуға кірісті. Бұл тек XX ғасырдың 80-жылдары ғана мүмкін болды. Алайда, 1953 жылы америкалық ғалым L. Craven буындары ауыратын науқастарда миокард инфаркты сирек болатынын айтқан. Ол буындары ауыратын науқастар аспиринді үнемі қолдануға мәжбүрлігін түсіндіріп, аспиринді миокард инфарктын емдеуде нәтижелілігін көрсетті. Бірақ, сол уақытта зерттеу өріс алған жоқ. Тіпті 1970 жылы гемокоагуляция саласындағы атақты M. Verstaete, G. de Gaetano және J. Vermilen сияқты ғалымдар тромбоциттерді фармакологиялық тежеу перспективалары туралы баяндамасында ондай мүмкіншілікті көрген жоқ. Бұл бағыттағы зерттеулер тек А. Квик салицилаттардың қан ұюын тежей алатындағы және қансырауға әкелетіндігі белгілі болған соң, ал Дж. О'Брайен мен Г. Борн тромбоциттердің агрегациясын бағалауға ранаған құрал жасаған соң ғана жаңа стимул алды. Осының арқасында қан табақшаларының агрегациясын тежеуде аспириндің орны көрсетіліп, дүниежүзілік медицина қоғамы артериялық тромбоздардың емінде тромбоциттер агрегациясын тежейтін препараттарды қолдануға көп көңіл аудара бастады. Бірнеше жылдан кейін (1977-1979) V. Fuster мен W. Bowie тәжірибінде аспирин мен дипиридамонның тағайындаулары арқылы атеросклерозды процестің тежелуін көрсетті.

Тромбоциттарға қарсы препараттардың нәтижелілігі туралы бүкіл қоғамдық сенімділік XX ғасырдың 80-жылдары ISIS-2 зерттеуі басылып шыққаннан кейін және 1988 жылы Халықаралық тромбоциттерге қарсы дәрілерді зерттеушілер тобының (Antiplatelet Trialists' Collaboration) арнаулы баяндамасынан кейін ғана арта түсті. Оған тромбоциттер қызметтерінің аспирин, дипиридамон, сульфинпирозон, сулоктидил және тиклопидин сияқты ингибиторларын қабылдаған 30 000-нан артық науқасты қамтыған 25 рандомизирленген зерттеулердің метаанализі енді. Бұл метаанализ осы дәрілердің миокард инфаркты, инсульттер және тамыр зақымдалуларынан өлімділіктің алдын алуда сөзсіз өкпендігін дәлелдеді. Осы жұмыс тобының 2002 жылы басылып шыққан жұмысында артериялардың тромбозы дамуының қаупі салыстырмалы жоғары (жылына 3% артық) 135 000 науқасты, 237 зерттеуді қамтыған, кезекті метаанализ жасалды. Жаңа анализ, тромбоциттарлы қызметті тежейтін препараттарды қолдану (аспирин, тиенопирин, дипиридамон, IIb-IIIa гликопротеидтер антагонисттері) миокард инфарктын 35%, инсульттерді 25%, жүрек-тамыр ауруларының өлімділікті 15% төмендетуге мүмкіндік беретінін көрсетті. Осылайша, атеротромбозы бар науқастардың емінде антиромбоцитарлы препараттарды қолданудың күмәнсіз нәтижелілігі дәлелденді.

Бүгінгі күнде тромбоциттер агрегациясын тежей алатын түрлі механизмді 20-дан астам дәрілік заттар белгілі. Оларды келесі топтарға бөледі.

I топ: Циклооксигеназа-1ді тежей отырып, арахидон қышқылының метаболіміне әсер ететін заттар – Ацетилсалицил қышқылы (аспирин), индобен, трифлюзал (оның метаболиттері де циклдік аденозин монофосфаттың фосфодиэстеразасын тежейді).

II топ: тромбоциттер мембраналарындағы АДФ-Р2Y12 рецепторларының антагонисттері – тиенопириндер – Тиклопидин (Тиклид), Клопидогрел (Плавикс) және Плазугрель, Р2Y12 белсенділігін қайтымсыз тежейтін және осы рецепторлардың қайтымды антагонисттері – AZD6140 (ішке қабылдау үшін) және ARC69931MX.

III топ: тамыр ішіне қолдануға арналған IIb-IIIa гликопротеидтер антагонисттері: Абиксимаб (РеоПро, Эптифибатид (интегрилин), Тирофибан (Агростат), Монофрам, ішке қабылдауға арналған Ксеномилофибан, Орбофибан, Сибрафибан, лотрафибан және т.б.

IV топ: тромбоциттердегі цАМФ деңгейін жоғарылататын заттар – цАМФ фосфодиэсте-разасының ингибиторлары – Дипиридамон, Трифлюзал (Циклооксигеназа-1ді тежейді).

V топ: аденонатциклаза стимуляторлары – Илопрост және басқа да простаглицлин миметиктері. Бұл заттар да тромбоциттердегі цАМФ деңгейін жоғарылатады.

VI топ: «G протеинмен байланысқан рецептор» аталатын, TXA2/PGH2 рецепторын (тромбоксан және простогландин H2) тежейтін субстанциялар, бұған Ифетробан, Сулотробан және басқалар жатады. Препараттар өз әсерін тәжірибінде көрсетті, бірақ клиникалық зерттеуден өткен жоқ.

VII топ: TP рецепторларының антагонисттері (G-protein coupled receptors). Дәрілік заттардың бұл тобына Ифетробан (BMS 180-291), Сулотробан (BM 13.177), CR 32-191, Терутробан (S 18886) кіреді. Бұлар фосфолипидті беткейлердегі каскадты реакциялардың іске қосылуына әкеледі. Нәтижесінде тромбоциттер агрегациясы белсенеді. Осы рецепторлардың антагонисттері Ифетробан (BMS 180-291), Сулотробан (BM 13.177), CR 32-191, Терутробан (S 18886) жануарларда зерттелген, сонымен қатар клиникалық зерттеулердің II-III фазаларында зерттелген. Клиникалық тәжірибе үшін Терутробан (S 18886) ғана қызығушылық тудырады. Тәжірибінде препарат АДФ пен тромбоциттердің коллаген стимуляциялық агрегацияны клопидогрел сияқты нәтижелі тежеді. Адам ағзасында да ұқсас белсенділік көрсетті. Қазіргі кезде бұл дәрінің инсульті бар науқастарға клиникалық зерттеудің III фазасы өтуде.

VIII топ: протеазамен белсендірілген PAR-рецепторларының антагонисттері. Осындай әсер ету механизмі бар екі дәрілік препарат – SCH 530348, E5555 синтезделді. Клиникаға дейінгі кезеңде бұл препараттар өзін жақсы көрсетті. PAR-рецепторлары (protease activated receptors) гемостаз, тромбоз және қабыну процестеріне қатысатын G протеинмен байланысқан рецепторлар тобына жатады. Осы PAR тромбоциттер рецепторлары тромбинмен белсенеді.

Бүгінгі күнде тромбоциттерге қарсы препараттардың көптігіне қарамастан, клиникалық тәжірибінде тек Аспириннің, Тиенопирин дердің (Тиклопидин және Клопидогрел), Аспирин мен Дипиридамонның қосарласуы, сонымен қатар тамыр ішіне қолдануға арналған IIb-IIIa гликопротеидтер антагонисттерінің әсерлілігі дәлелденген. Осыларға жеке тоқталып өтсек.

Циклооксигеназа-1 тежей отырып, арахидон қышқылының метаболіміне әсер ететін заттар.

Аспирин – Ацетилсалицил қышқылы (АСК) медицинада 100 жылдан астам уақыт қолданылуда

(1899 жылдан бастап). Ол арахидон қышқылын простогландин H2-айналдыратын ЦОГ – 1ді және 2-ні инактивациялайды. Соңғысы тромбаксанның (ТХА2) және простациклиннің (РН1 2) туындысы болып табылады. Тромбоксан тромбоциттердің агрегациясын индукция-лап, вазоконстрикцияны шақырады, ал простоцилин тромбоциттер агрегациясын ингибирлеп, вазодилатацияны шақырады. Мұнда тромбоксан ЦОГ - 1-ге тікелей тәуелді, ал простациклин ЦОГ-1ге де, ЦОГ-2ге де әсер етуге қабілетті. Аспирин ЦОГ-2ге қарағанда, ЦОГ-1ді 100 есе бөлсенді тежейді. Осыған байланысты, оның қабынуға қарсы әсер көрсететін дозасына қарағанда, тромбозға қарсы әсері аз дозада көрінеді. Ядросыз тромбоцит-тер тежелген ферментті тез ресинтездеуге қабілетсіз, сондықтан тромбоксаннан мүлде айырылады. Күнделікті қан айналымда тек 10%

ғана жаңа тромбоциттер түзіледі. Сондықтан да ацетил салицил қышқылын 1 рет аз дозада қабылдау тромбоцитарлы деңгей блокадасын толығымен қамтамасыз етеді.

Аспирин асқазанда және ішектің жоғарғы бөлігінде тез сіңеді. Тромбоциттер функциясын тежеу 40-60 минуттан кейін-ақ байқалады. Ішекте сіңірілуге арналған аспиридің дәрілік формалары оның плазмадағы максималды деңгейін 3-4 сағаттан кейін береді. Алайда, ЦОГ-1, аспирин қан айналымына түспей жатып-ақ, ацетилденеді. АСҚ 50-1500 мг дейінгі аралықтағы түрлі дозаларының әсерлілігін зерттеу препараттың аз дозаларының (75-100 мг) үлкен дозаларына қарағанда әсерлілігі аз емес, оның үстіне олар қан кетуді сирек шақырады (кесте).

Аспирин дозасы, мг/тәу	Зерттеулер саны	Жүрек-тамыр ауруларының жиілігі, %		Жүрек-тамыр ауруларының қаупін салыстырмалы түрде төмендетуі, %
		Аспирин	Плацебо	
500-1500	34	14,5	17,2	19
150-325	19	11,5	14,8	26
75-150	12	10,9	15,2	32
<75	3	17,3	19,4	13
Унификацияланбаған	65	12,9	16,0	23

Аспиринді қабылдаған кезде кейбір адамдар да жанама әсерлер болуы мүмкін. Ең жиі кездесетіні асқазан-ішек жолындағы бұзылыстар. Кейбір авторлардың берілгендері бойынша науқастардың 1/3 бөлігінде түрлі дәрежедегі асқазан диспепсиясы, ал 1% жағдайларда асқазандық қан кетулер дамиды. Осының бәрі осындай асқинулардың алдын алу жолдарын іздеуге әкелді. Ең бірінші болып неміс ғалымдары микростин деп аталған аспиридің микрокристалды түрін жасап көрді. Бұл препарат науқастарды емдеуге ыңғайлы болды, бірақ асқинуларды саны көп азайған жоқ. Осыдан кейін қорғаныс ішекте еритін қабықшасы бар (тромбо АСС, кардиоаспирин, карди АСК және т.б.), сонымен қатар сіңбейтін магний гидроксиді антацидті мен АСК комбинациясы (кардиомагнил, Nycomed, Дания) аспиридің түрлері пайда болды. АСК бұл препарат құрамына қауіпсіз, бірақ әсерлі 75 немесе 150 мг дозасы енеді. Ол тромбоциттердің қызметін тежейді, және магний гидроксиді аспиридің бұл әсерін, оның сіңірілуіне әсер етпегендіктен төмендетпейді. Екінші жағынан, магний гидроксиді (препаратта сәйкесінше 15,2 және 30,39 мг) АСК ның ас қорыту жолына жанама әсерін, асқазанның шырышты қабатының простогландиндер деңгейін жоғарлата отырып, сонымен қатар асқазанның буферлік қабатында бикарбонаттар секрециясын күшейтіп және ГП деңгейін арттыру арқылы, төмендетеді. Осыған қарамастан асқазан сөлінің екіншілік гиперсекрециясы байқалмайды. АСК дәрілерінің антиром-ботикалық және жанама әсерлерін бағалау З.С. Баркаган және Е. Ф. Котофциковамен жүргізіліп, нәтижесі 2004 жылы басылып шықты. 150 мг тәулік дозасында қабылданған кәдімгі аспиридің әсерін тромбоАСС (100 мг тәулік) және кардиомагнилмен (75 мг тәулік) салыстыра отырып авторлар келесіні анықтады. Эпигастридегі ауырсыну, жүрек айну, қыжылдау сияқты асқинулар кәдімгі аспиринді қолданғанда 50% науқастарда, тромбоАСС қолданғандарда 11,4%, кардиомагнил қолданғандарда 5,3% байқалды. Осындай нәтижелер А.Л. Веркин және оның пікірлестерінен де (2006ж) алынды. Кардиомагнилді қолданған кезде гастроэнтеро-логиялық көріністер айқындылығы ішекте еритін қорғаныс қабығы бар аспиринді қолданумен салыстырғанда сирек кездеседі. А.Ю. Куликов, И.С.

Крысанов 2007 жылы АСК дәрілерімен емдеуге экономикалық шығынның салыстырмалылығын бағалады. Авторлар науқастардың АСК ға және АСК шақырған диспепсияны емдеуге бағытталған дәрілерге шыққан шығынын санады. Санау бойынша кардиомагнилмен емдеуді тромбоАСС емдеуімен салыстырғанда екі есе арзан болып шықты. Бірақ, бұл нәтиже дәлелдік медицина ережелеріне сәйкес тиянақты зерттелуі тиіс. Осыған қарамастан кардиомагнил құрамына кіретін АСКның әсерлілігі мен науқастардың оны жақсы көтеруі (антацид есебінен), бұл дәрілік затты ұзақ қолдануға мүмкіндік береді.

Анамнезінде асқазан – ішектік қан кетуі болған науқастарға АСКн төмен дозада 50 - 100 мг тәулігіне тағайындап және аса абай болу керек. Бұл кезде протонды помпа ингибиторлары немесе цитопротекторлар алдын алу мақсатымен тағайындалмайды. Аспиринді тағайындаған кезде, қабынуға қарсы стероиды емес препараттарды тағайындау оны алып тастауға әжелмеу керек, себебі бұл препараттардың антиромботикалық әсерлілігі туралы дәлелдер жоқ. Бірақ, мұндай комбинация аспиридің антиромботикалық әсерін күшейтуі мүмкін.

Әдебиеттер:

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br. Med. J. 2002. V. 324. p 71.
2. Husted S. // Eur. Heart J. 2007. V.9. Suppl. D.P.D20.
3. Patrono C. et al. // Chest. 2001. V.119. Suppl. 1.P.39S.
4. Hirsh J. Guidelines for Antithrombotic therapy. L., 2005 P. 121.
5. Patrono C. et al. // Eur. Heart J. 2004. V.25.P.166.
6. Ibanes B. et al. // Eur. Heart J. 2006. V.27. Suppl. G.P.G3.
7. Мазуров А.В. и др. // Рос. Физиол. Журн. 2004. Т. 90. №5 С. 586.
8. Giit A.K., Betriu A. // Eur. Heart J. 2008. V.10. Suppl. A.P.A4.
9. Hirsh J. et al. // Chest. 2008. V.133.P.71S.
10. Geerts W.H. et al. // Chest. 2004. V.126.Suupl. 3.P.338S.