

УДК 616.1:616.151.5- 08:615.22

Р.К. АЛЬМУХАМБЕТОВА, Ш.Б. ЖАНГЕЛОВА, Б.У. ШУЖЕНОВА, А.Б. АГЫБАЕВА

КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова,  
Городской кардиологический центр Алматы

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*Профилактика тромбэмболических осложнений, являющихся ключевым моментом в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, предусматривает длительный прием антитромботических препаратов. Ретроспективный анализ у больных ОКС показал низкую приверженность к лечению антитромботическими препаратами. Вероятно, развитие резистентности к терапии также способствует появлению инфарктов миокарда.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тромбэмболические осложнения, антитромботические препараты, приверженность лечению, резистентность к лечению.

В патогенезе ИБС тромбообразование играет ключевую роль. Тромбэмболические осложнения занимают важнейшее место в структуре причин сердечно-сосудистой смертности. Атеросклеротическое повреждение сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей системы и нарушение реологических параметров крови приводят к формированию тромба и как следствие к частичной или полной окклюзии просвета сосуда. Для профилактики и лечения ИБС используются антиагреганты – лекарственные средства, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. Антиагрегантными свойствами обладают многие лекарственные препараты – аспирин, производные тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин), курантил и др. Основу современной антиагрегантной терапии составляют ацетилсалициловая кислота и тиенопиридины. Наиболее широко применяют ацетилсалициловую кислоту, которая используется в медицинской практике более 100 лет. Признание атеротромбоза основой патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, успехи в изучении молекулярных механизмов тромбообразования оказали влияние на развитие антиагрегантной терапии и способствовали появлению новых препаратов, в частности, тиклопидола. Современные антиагрегантные препараты воздействуют на процесс свертывания крови, подавляя функцию тромбоцитов и угнетая каскад коагуляции, а также

способны разрушать сформировавшиеся тромбы и восстанавливать проходимость артерий.

С позиций медицины доказательств у пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза доказана эффективность антиагрегантных препаратов: аспирин, клопидогрел, тиклопидина, комбинации медленно освобождающейся формы дипиридамола и аспирин, а также антагонистов витамина К.

**Целью нашего исследования** явилось изучение результатов антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), поступивших в экстренном порядке в ГКЦ г.Алматы за 1-ое полугодие 2014 г.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением и лечением находились 218 больных ОКС в возрасте от 47 до 76 лет (средний возраст 63,2±1,8), из них 59 женщин и 159 мужчин, поступивших в экстренном порядке с болевым синдромом в ГКЦ за 2014 год. Всем пациентам проводились ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, КАГ, общеклинические и биохимические исследования: липидный спектр, уровень глюкозы, кардиомаркеры (тропонин, миоглобин, BNP, Д-димер).

**Результаты и обсуждение.** Всех пациентов беспокоили боли в области сердца, за грудиной, одышка, сердцебиение. На ЭКГ у всех больных были признаки ишемии, рубцовые изменения были обнаружены у 68 больных, фибрилляция предсердий у 88. Через сутки, интерпретируя результаты суточного мониторинга ЭКГ, кардиомаркеров и ЭхоКГ, были диагностированы нестабильная стенокардия у 142 пациентов и у 76 – инфаркт миокарда. Была проведена КАГ и определены уровни кардиомаркеров.

Таблица 1 - Характеристика больных

|                           | Нестабильная стенокардия | Инфаркт миокарда | Всего       |
|---------------------------|--------------------------|------------------|-------------|
| ПИКС                      | 36 (25,4%)               | 32 (42%)         | 58 (26,6%)  |
| Стентирование в анамнезе  | 84 (59,2%)               | 18 (23,7%)       | 102 (46,8%) |
| АКШ в анамнезе            | 27 (19%)                 | 14 (18,4%)       | 41 (18,8%)  |
| Фибрилляция предсердий    | 54 (38%)                 | 34 (44,7%)       | 88 (40,4%)  |
| ОНМК                      | 9 (6,3%)                 | 11 (7,7%)        | 20 (9,2%)   |
| КАГ                       | 113 (79,6%)              | 62 (91,6%)       | 175 (80,3%) |
| Однососуд. поражение      | 22(15,5%)                | 11 (14,5%)       | 33 (15,1%)  |
| Многососудистое поражение | 16 (11,3%)               | 45 (59,2%)       | 67 (30,7%)  |
| Уровень тропонинов        | 0.09±0.02                | 4.522±0.31       | 1.98±0.36   |
| Д-димер                   | 848±13.5                 | 1234±15.4        | 1002.6±14.4 |

Как видно по данным таблицы 1, в группе больных с инфарктом миокарда преобладали пациенты с перенесенным ранее инфарктом миокарда с развитием постинфарктного кардиосклероза, фибрилляцией предсердий, а по данным КАГ чаще имели место многососудистые поражения артерий. Всем больным была

ранее рекомендована антиагрегантная терапия, однако только 71,6% ее получали. Больные принимавшие аспирин (72 – 33%) составили 1-ую группу: комбинированную терапию (аспирин и клопидогрел) (96-44%) – 2-ую группу и тиклопидол (48 -22%)– 3-ю группу.

Таблица 2 - Антиагрегантная терапия

| группы | Нестабильная стенокардия | Инфаркт миокарда | Всего      |
|--------|--------------------------|------------------|------------|
| 1 -ая  | 28 (19,7%)               | 14 (18,4%)       | 42 (19,3%) |
| 2 -ая  | 38 (26,8%)               | 38 (50%)         | 76 (34,9%) |
| 3 -я   | 21 (14,8%)               | 17 (22,4%)       | 38 (17,4%) |

|       |            |            |             |
|-------|------------|------------|-------------|
| всего | 87 (61,3%) | 69 (90,8%) | 156 (71,6%) |
|-------|------------|------------|-------------|

При сравнительном изучении в группе больных с инфарктом миокарда наибольший процент применения антитромботических препаратов (90,8%), чем среди больных с нестабильной стенокардией (61,3%). В то же время на фоне приема антитромботических средств развивается инфаркт миокарда с многососудистым поражением коронарных артерий. Как мы видим, большинство больных находилось на комбинированной терапии антитромботическими препаратами.

Начиная с 80-х годов XX века, ацетилсалициловая кислота (АСК) была активно включена в клиническую практику для профилактики инфаркта миокарда у больных острым коронарным синдромом (ОКС). Доказано, что АСК в дозах 75-325 мг/сут. существенно снижает частоту развития инфаркта миокарда и внезапной кардиогенной смерти у больных ОКС, продолжение приема АСК после стабилизации состояния обеспечивает отдаленный положительный профилактический эффект. В то же время в ряде независимых исследований отмечено, что применение АСК в малых дозах в сочетании с антиангинальными средствами у больных ИБС способствует увеличению риска возникновения безболевого формы ишемии миокарда, также не рекомендуют назначать при вазоспастической стенокардии.

В последние годы активно обсуждается вопрос резистентности к терапии АСК, под которой понимают неспособность АСК у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А<sub>2</sub> и/или удлинять время кровотечения. Распространенность резистентности к терапии АСК, по данным различных исследователей, составляет от 10 до 45%, что противоречит положительным клиническим результатам применения АСК. Одна из наиболее вероятных причин резистентности – недостаточная приверженность пациентов к лечению. Причины столь низкой приверженности к лечению аспирином, возможно, связаны с риском развития осложнений при их приеме. Как известно, основной клинической проблемой при применении АСК является риск развития кровотечений со стороны желудочно-кишечного тракта, в связи с чем вопросы профилактики поражения слизистой желудочно-кишечного тракта при назначении аспирина являются актуальными. Использование кишечнорастворимых форм АСК не решает этой проблемы.

Аспирин быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, его период полувыведения в кровотоке составляет всего 15-20 мин. Концентрация аспирина в плазме достигает пика через 30-40 мин, а подавление функции тромбоцитов через час после приема. У широко

используемых в последние годы кишечнорастворимых форм аспирина всасывание замедлено и пиковая концентрация в плазме наступает лишь через 3-4 часа. Применение аспирина позволяет на 10-15% снизить частоту сердечно-сосудистой смерти и как минимум на 20% частоту фатальных сердечно-сосудистых эпизодов у больных с высоким риском атеротромботических осложнений.

Тиклопидин и клопидогрел относятся к производным тиенопиридина, механизм действия которых связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Оба препарата превращаются в печени в активные метаболиты. Поэтому начало действия тиенопиридинов отсрочено. Необходимость предварительного метаболизма производных тиклопидина приводит к задержке проявления их антитромбоцитарного действия. Для более быстрого начала действия первая доза должна быть более высокой. В настоящее время рекомендуют одновременно принять внутрь 300-600 мг клопидогрела или 500 мг тиклопидина.

Тиклопидин – эффективное антитромботическое средство, но обладающее нежелательными побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии и нейтропении, тромбоцитопении, анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Клопидогрел имеет лучший профиль безопасности и, практически, заменил тиклопидин в большинстве клинических ситуаций. Он быстро всасывается и превращается в активный метаболит с периодом выведения из плазмы равным 8 часам. Начало действия у клопидогрела быстрее, чем у тиклопидина. После приема пищи биодоступность тиклопидина увеличивается примерно на 20%, при применении после антацидов снижается на 20%. На абсорбцию клопидогрела прием пищи и антацидов не влияет. Подавление АДФ-вызванной агрегации тромбоцитов зависит от дозы клопидогрела, после приема первой дозы агрегация тромбоцитов подавляется на 40%. На фоне регулярного приема препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается, а через 7 дней после отмены препарата полностью исчезает.

Величина нагрузочной пробы клопидогрела окончательно не установлена и составляет 300-600 мг, поддерживающая доза в большинстве случаев составляет 75 мг (иногда 150 мг). Таким образом, ретроспективный анализ результатов применения антитромботических препаратов у больных ИБС показывает низкую приверженность к терапии. Развитие инфаркта миокарда, особенно повторного, на фоне многососудистого поражения коронарных артерий, возможно, связано с развитием резистентности к терапии антитромботическими препаратами.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Остроумова О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер 1 для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости // Рус.Мед.Журнал. - 2003. - т.11. - №5. – С. 253-255.
- 2 Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов.// Фарматека. - 2003. – С. 94-97.
- 3 Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // Фарматека. - 2006. - №13. – С. 35-41.
- 4 Шилов А.М., Святов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса // Рус.Мед.Журнал. - 2003. - т.11. - №9. – С. 552-556.
- 5 Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы// Российские рекомендации. - М.: 2007. – С. 44 -48.

**Р.Қ. АЛЬМУХАМБЕТОВА, Ш.Б. ЖАНГЕЛОВА, Б.У. ШУЖЕНОВА, А.Б. АҒЫБАЕВА**  
КАРДИОЛОГИЯЛЫҚ БАҒЫТТАҒЫ НАУҚАСТАРДЫҢ АНТИТРОМБОТИКАЛЫҚ ЕМІ

**Түйін:** ЖИА кезіндегі жүрек-қан тамыр жүйесінің негізгі асқынуы болып табылатын, тромбоземболикалық асқынды алдын-алу үшін, анти тромботикалық препараттарды ұзақ уақыт қабылдау қарастырылған. ЖКС науқастардың ретроспективті анализі анти тромботикалық препараттармен емге төменгі үйлесімділігін көрсетті. Сонымен қатар миокард инфарктының пайда болуына емге тәуелділіктің дамуы әсер етеді.

**Түйінді сөздер:** миокард инфаркты, тромбоземболикалық асқыну, анти тромботикалық препараттар, приверженность лечению, емге тәуелділік.

**R.K. ALMUKHAMBETOVA, SH.B. ZHANGELOVA, B.U. SHUZHENOVA, A.B. AGYBAYEVA**  
KAZNMU BY NAME S.D. ASFENDIAROVA. CITY HEART CENTER OF ALMATY ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH CARDIOLOGICAL

**Resume:** Prevention of thromboembolic complication being a key moment in the development of cardiovascular complications under CHD (coronary artery disease), provides long-term use of antithrombotic agents. A retrospective analysis of patients with ACS showed low treatment compliance to antithrombotic drugs. Possibly, the development of resistance to therapy also promotes occurrence of myocardial infarction.

**Keywords:** myocardial infarction, thromboembolic complications, antithrombotic drugs, treatment compliance, resistance to treatment.

УДК 616.127-008.6-036.11-08

**Б.У. ШУЖЕНОВА**  
ГКЦ Алматы

## СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОКС С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ РИСКА ПО ШКАЛЕ ГРЕЙСА

*Использование шкалы Грейса у больных ОКС позволяет выделить 3 степени риска и в дальнейшем определить тактику ведения больных, в частности, сроки проведения коронарной ангиографии (КАГ) и последующего обсуждения вопроса о проведении реваскуляризации.*

**Ключевые слова:** шкала Грейса, острый коронарный синдром, коронарография, реваскуляризация, стентирование, аорто-коронарное шунтирование

К настоящему времени доказана патогенетическая общность всех острых проявлений коронарной болезни сердца (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с зубцом Q и без зубца Q): в их основе лежит единый морфологический субстрат - разрыв атеросклеротической бляшки в коронарной артерии с формированием на поверхности разрыва в начале тромбоцитарного, а затем и фибринового пристеночного тромба, обуславливающего весь симптомокомплекс клинических проявлений. При этом определяющим фактором для развития того или иного варианта острого коронарного синдрома (ОКС) - нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, являются исключительно количественные характеристики процесса тромбообразования - продолжительность и степень тромботической окклюзии коронарной артерии. Объединение различных клинических вариантов острой коронарной недостаточности под рубрикой ОКС также обосновано единой концепцией лечения этой категории больных: на стадии нестабильной стенокардии или нетрансмурального инфаркта миокарда, то есть при имеющемся "белом" - тромбоцитарном тромбе в месте разрыва бляшки, необходимо назначение, в первую очередь, анти тромботических препаратов, при сформировавшемся "красном" - фибрином тромбе и развитии трансмурального инфаркта миокарда показано проведение фибринолитической терапии либо выполнение хирургических вмешательств по реваскуляризации миокарда.

В последние годы особенно активное развитие и изучение в клинике получило направление анти тромботической терапии, к настоящему времени закончены многочисленные

многоцентровые клинические исследования, являющиеся на сегодняшний день основным инструментом для оценки эффективности того или иного вмешательства в условиях доказательной медицины. Тромболитизис считают наиболее эффективным способом лечения ОКС. В то же время для практических целей необходимо выделить тех больных, к которым надо применить наиболее агрессивное лечение, то есть тех, у кого ближайший прогноз хуже.

**Целью нашего исследования** явилось изучение стратегии лечения ОКС с учетом оценки степени риска согласно шкалы Грейса.

**Материалы и методы:** нами были проанализированы 326 истории болезни больных, поступивших в ГКЦ за 2014 г. Среди них мужчин было 168 (51,5 %), женщин 158 (48,5 %), средний возраст составил 67,6±2,4 лет.

**Результаты и обсуждение.** По шкале Грейса учитываются клинические признаки: возраст больного, частота сердечных сокращений в минуту, систолическое артериальное давление, уровень креатинина сыворотки в мкмоль/л, класс сердечной недостаточности (по классификации Killip), остановка сердца (на момент поступления), девиация сегмента ST, наличие диагностически значимого повышения уровня кардиоспецифических ферментов. При уровне риска по шкале Грейса менее 108 единиц (низкая категория) внутрибольничная смертность составляет менее 1%; при уровне от 109 до 140 единиц (средняя категория) смертность в пределах от 1 до 3% и при уровне свыше 140 единиц (высокая категория) смертность превышает 3%. Согласно шкалы Грейса определены у наших больных