

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до кардіології, і може бути використаний для лікування гострого коронарного синдрому (ГКС).

Сьогодні загальноновизнаним є факт, що в основі патогенезу гострих форм коронарної хвороби серця (КХС) визначними є прогресування атеросклерозу коронарних артерій, порушення цілісності атеросклеротичної бляшки та утворення тромбу, який в тій чи іншій мірі перешкоджає коронарному кровотоку (3). Ключовими параметрами тромбоутворення є ступінь активації тромбоцитів та переважання процесів згортання над фібринолізом. Відомі на сучасному етапі дані дають можливість без сумніву стверджувати, що однією із основних груп препаратів, які покращують якість та збільшують тривалість життя хворих із серцево-судинною патологією, впливаючи на пригнічення внутрішньо-судинного тромбоутворення, є антитромбоцитарні препарати.

З огляду на останні рекомендації Європейського Кардіологічного Товариства (ЄКТ) та Американського Коледжу Кардіологів (АКК) щодо провадження хворих з ГКС без елевації сегмента ST як антитромбоцитарні засоби для тривалого використання застосовують ацетилсаліцилову кислоту, тіенопіridини (тиклопідин, клопідогрель), а також їх комбінацію. Очевидним став той факт, що підходить до лікування хворих з ГКС - один із напрямків, який надзвичайно бурхливо розвивається в сучасній кардіології. Це підтверджується значною кількістю досліджень, які присвячені ефективності препаратів нових фармакотерапевтичних груп, різних комбінацій уже існуючих груп. До найбільших досягнень в кардіології за останні два роки можна віднести розширення показів до застосування гіполіпемічної терапії. Зростаюче значення статинів в кардіологічній фармакотерапії пов'язане з отриманням в рандомізованих клінічних дослідженнях доказів нових механізмів їх дії, не пов'язаних із впливом на рівень ліпідів. Мова йде про „плейотропні“ ефекти, які включають антитромботичний, протизапальний, ендотеліальний нормалізаційний. Вони саме і є відповідальними за швидкість початку дії статинів, що й стало підґрунтям для принципово нового формування стандартів ведення хворих з ГКС без елевації сегмента ST (1, 2).

Дані літератури про антитромбоцитарний потенціал статинів поки що малочисельні та дещо суперечливі (4). Існує експериментальний та клінічний матеріали про їх здатність гальмувати адгезію та агрегацію тромбоцитів шляхом підвищення синтезу ендотелієм оксиду азоту. Серед можливих механізмів дії статинів на агрегацію пластинок обговорюються також зміни вмісту холестерину в ліпідному їх шарі та вплив на транспорт  $Ca^{2+}$  через мембрану. Гіполіпемічні препарати можуть зменшувати активність тромбоцитів, пригнічуючи їх дегрануляцію, що супроводжується падінням в плазмі крові фактора фон Віллебранда, а також знижуючи експресію Р-селектину на поверхні тромбоцитарних пластинок. Вплив статинів на протизгортуючий потенціал тромбоцитів пов'язаний із зниженням концентрації першого інгібітора тканинного активатора плазміногену (1,4).

Відомий спосіб лікування ГКС без елевації сегмента ST за допомогою ацетилсаліцилової кислоти в дозі 250-325мг на добу за рекомендаціями ЄКТ та АКК (2002). Аспірин є універсальним засобом, оскільки його можна використовувати при гострих станах, які викликані атеросклеротичним процесом різної локалізації (інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, ішемічний інсульт). Причому в більшості ситуацій доцільність його призначення має найвищий рівень доведеності. Але разом з цим серед науковців, які займаються проблемами антитромбоцитарної терапії за ГКС, модними стали думки про „недостатність“ аспірину, що вказує на наявність недоліків в цьому методі лікування. Прийнято вважати, що ацетилсаліцилова кислота пригнічує лише один шлях активації пластинок, а саме тромбоксан залежний. Наявність інших „вільних“ шляхів активації, на думку прихильників „поширеної“ дії аспірину чи його заміни більш „сильним“ антитромбоцитарним засобом, є одним із пояснень відносно високої частоти ішемічних подій на фоні використання ацетилсаліцилової кислоти. Іншим „слабким“ місцем аспірину є наявність так званої „резистентності“ у 15-30% осіб. Поява останніми роками негативного відношення щодо тривалого використання аспірину у хворих, які раніше перенесли ІМ та мають серцеву недостатність чи передрозпологу до її виникнення, базується на здатності ацетилсаліцилової кислоти послаблювати позитивні впливи інгібіторів ангіотензинперетворюючого (АПФ) ферменту. Недоліками аспірину, які обмежують його застосування як антиагреганта є: відсутність антиадгезивної активності, низька ефективність при високих концентраціях адреналіну в плазмі, ймовірність блокади синтезу простагліцину та простагліцину Е - важливих ендотеліальних вазодилататорів. Хоча встановлено, що вплив аспірину на циклооксигеназу (ЦОГ-1) незначний, і ендотеліоцити, які здатні до ресинтезу, швидко відновлюють рівень простагліцину в плазмі, у осіб похилого віку з порушеною синтезуючою функцією ендотелію про цю особливість слід пам'ятати. Аспірин не має властивостей відновлювати ендотеліальну дисфункцію, яка особливо яскраво виражена у хворих з дестабілізованою коронарною хворобою серця. Відомо, що у пацієнтів із стенозом коронарних судин атеросклеротичного походження активація тромбоцитів здійснюється так званим „неарахідоновим“ шляхом, тоді коли основною мішенню дії аспірину є саме шлях перетворення арахідонової кислоти. Серед інших аргументів проти аспірину - властиві йому шлунково-кишкові побічні дії, перш за все збільшення ризику шлунково-кишкових кровотеч. Оскільки ацетилсаліцилова кислота слабо розчинна у воді, то процес всмоктування препарату здійснюється в основному при безпосередньому контакті його з ворсинками слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Тому характер харчування, функціональний стан війчастого епітелію значною мірою визначають параметри фармакокінетики препарату. Як доказ „небезпечності“ аспірину пропонується попадання факту його регулярного використання до включення в деяких дослідженнях в перелік „незалежних предикторів“ ішемічних наслідків.

Найбільш близьким по суті до заявленого способу антитромбоцитарного лікування хворих з ГКС без елевації сегмента ST є спосіб провадження такої категорії пацієнтів шляхом використання поєднання антиагреганта аспірину та похідного тіенопіridину-клопідогреля, який описаний в європейському патенті 099 802; він є сильною антитромботичною речовиною, механізм дії якої пов'язаний із вибірковою гальмуванням агрегації тромбоцитів, яка викликана АДФ, а також іншими агоністами, дія яких опосередкована АДФ; здатен вторинно запобігати трансформації рецепторів IIb/IIIa в активну форму, тобто перешкоджати зв'язуванню тромбоцитів з фібриногеном. Така комбінація дозволяє більш суттєво знизити агрегаційну активність тромбоцитів. Проте, кожен наступний крок ефективного посилення антитромботичного лікування (доповнення до аспірину) практично неможливий без збільшення ризику геморагічних ускладнень, які є своєрідною „платнею“ за падіння ризику ішемічних ускладнень. При тривалому прийомі клопідогрелю може розвиватись нейтропенія, тромбоцитопенія, апластична анемія, підвищуватись рівень печінкових ферментів. Так само як і ацетилсаліцилова кислота він не має позитивного впливу на пошкоджену функцію ендотелію, що є дуже важливим за умов дестабілізації атеросклеротичної бляшки, оскільки нормальний ендотелій є потужною антикоагулянтною поверхнею, яка не активує білки згортання

крові та не заволокає до себе клітинні компоненти крові, та інші порушені ланки з'єднання крові, що є суттєвим недоліком вказаних способів лікування хворих з ГКС без елевачії сегмента ST.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу антитромбоцитарного лікування ГКС без елевачії сегмента ST шляхом комбінації ацетилсаліцилової кислоти в мінімально ефективній дозі 100мг 1 раз на добу (за даними другого мета-аналізу Antithrombotic Trialists' Collaboration) із інгібітором гідроксиметил-глутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-коА-редуктаза) симвастатином в добовій дозі 20мг, що дозволить знизити функціональну активність тромбоцитів, відновити антитромбінові їх властивості та потенціювати профібринолітичну здатність пластинок, не викликаючи серйозних ускладнень, серед яких на перше місце виходять кровотечі, не дивлячись на „агресивність” даної антитромботичної комбінації.

Хоча статини використовуються вже близько 10 років, дані про їх ефекти продовжують накопичуватись і нова інформація дозволяє поглянути на цю групу препаратів під новим кутом зору завдяки „неліпідним” їх властивостям, які є корисними саме для хворих з гострими формами КХС. Механізм антитромбоцитарного та антокоагулянтного впливів статинів досить складний. Вони знижують рівень фібриногену плазми, нормалізують ліпідний склад мембрани клітин крові, інгібують АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів, пригнічують продукцію тромбосана, мають локальний фібринолітичний потенціал, зменшуючи експресію інгібітора активатора плазміногена першого типу та підвищуючи синтез тканинного активатора плазміногена. Посилення антиадгезивної та антиагрегаційної здатності реалізується через вазопротекторну дію статинів. Використання симвастатину в добовій дозі 20мг є безпечною в плані розвитку побічних ефектів таких як, міопатія, зростання рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази.

Технічний результат, що буде отриманий в результаті поставленої задачі, полягає в оптимізації антитромбоцитарного лікування поєднаного з комплексним впливом на стан судинного ендотелію, фібринолітичну та антикоагулянтні ланки системи згортання крові.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі антитромбоцитарного лікування хворих з ГКС без елевачії сегмента ST, який включає використання ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75-150мг на добу, згідно винаходу, що як антитромбоцитарну субстанцію використовують ацетилсаліцилову кислоту в мінімально ефективній дозі 100мг на добу в поєднанні з інгібітором ГМГ-коА-редуктази симвастатином в добовій дозі 20мг.

Спосіб виконується наступним чином. Загальна кількість хворих в дослідженні склала 119 пацієнтів з симптомокомплексом ГЕСС без елевачії сегмента ST згідно сучасних критеріїв у відповідності до рекомендацій ЕКТ та АКК (2002). В залежності від терапевтичних заходів вони були розділені на дві групи:

- 1-а група - 62 хворих на ГКС без елевачії сегмента ST, які отримували антитромбоцитарну терапію аспірином у початковій разовій дозі 325 мг з наступною терапією в дозі 100мг на добу при разовому прийманні.

- 2-а група - 57 пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST, які антитромбоцитарну терапію отримували у вигляді комбінації ацетилсаліцилової кислоти у початковій разовій дозі 325мг з наступною терапією в дозі 100мг на добу при разовому прийманні з симвастатином у добовій дозі 20мг одноразово на ніч. Усі хворі незалежно від метода лікування отримували антикоагулянтну терапію із застосуванням стандартних чи низькомолекулярних гепаринів, бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ, нітрати в індивідуальному дозуванні. Групу контролю склали 24 практично здорові особи в віці від 20 до 35 років.

Аналіз контролю стану тромбоцитарної ланки гемостазу та ефективності проведеної антитромбоцитарної терапії здійснювався завдяки вивченню та оцінці спонтанної агрегації тромбоцитів (СА), оскільки саме з цією характеристикою функціональної активності тромбоцитів пов'язують несприятливий прогноз у хворих з ГКС; тромбоцитарного тромбопластину (ТФ3); антитромбіну III тромбоцитів (АТ IIIт); фібринолітичної активності тромбоцитів (ФАт). Вивчення тромбоцитарного гемостазу проводилось одразу при надходженні пацієнтів до блоку інтенсивної терапії та на 28 добу захворювання (кінець гострого періоду дестабілізації КХС). Результати проведеної роботи представлені в таблицях 1-2.

Таб  
лиця 1

Дин  
аміка  
спонтан  
ної  
агрегації  
ї  
тромбоц  
итів у  
хворих з  
ГКС без  
еле  
вації  
сегмент  
а ST  
при  
різних  
антиро  
мботичн  
их  
режима  
х

П	1	28	К
о	-	а	о
к	а	до	н
з	д	ба	т
н	о		р
и	б		о
к	а		л
	Г	Г	ь
	К	К	,п
	С	С	=2
	б	б	4
	е	е	
	з	з	
	Т	Т	
	,п	,п	
	=1	=5	
	1	7	
С	9	2	
,	,,	,,	
(	((	((	
0	1	2	
)	)	)	
2			
0	9	5	1
,8	,3	,4	,6
4	9	2	±
±	±	±	0
4	1	0	·
,3	,6	,9	0
8	7	9	5
*	*	*	5
@	#		
^			

При  
мітк  
а: \*

-  
p<0,  
001-  
при  
порі  
вня  
нні з  
конт  
рол  
ьно  
ю  
груп  
ою,  
# -  
p<0,  
001  
-  
при  
порі  
вня  
нні  
між  
1 та  
2  
груп  
ами,  
@ -  
p<0,

001  
-  
при  
порі  
вня  
нні  
між  
0 та  
1  
груп  
ами,  
^ -  
p<0,  
001  
-  
при  
порі  
вня  
нні  
між  
0 та  
2  
груп  
ами.

Таблиця  
2

Дин  
аміка  
змін  
активно  
сті  
тромбоц  
итарног  
о  
гемоста  
зу у  
хворих з  
ГКС  
без  
елевації  
сегмент  
а ST  
при  
різних  
антитро  
мбоцита  
рних  
впливах

П	1	К
о	-	о
к	28-	н
а	а	т
з	до	р
н	ба	о
и	ба	л
к		ь

Г	Г	Г	Г,
К	К	К	Кn
С	С	С	=
6	6	6	2
е	е	е	4
3	3	3	
5	5	5	
Т	Т	Т	
,	,	,	
n	n	n	
=	=	=	
1	6	5	
1	7	2	
9	,	,	
((	((	((	
0	1	2	
,	)	)	
с			
2			
6	2	1	
,	1	9	2
8	,	,	2
±	2	0	,
1	3	1	5
,	±	±	±
2	3	1	3
3	,	,	,
*	3	4	6
@	6	5	4
^	#	*	
2			
3	1		
7	4		
8	,	4	3
6	9	,	1
±	3	8	,
4	±	±	3
2	5	±	
9	,	,	6
9	8	0	,
(	*	7	2
%	@	*	8
)	^	#	
8			
4			
,	8	9	
6	,	8	3
6	3	,	8
±	4	5	,
5	±	±	6
,	3	7	±
6	,	,	2
7	7	2	,
*	5	3	4
)	@	*	*
^	#		

При  
мітка: \* -  
p<0,001-  
при  
порівня  
нні з  
контрол  
ьною  
групою,  
# -  
p<0,001

- при  
порівня  
нні між  
1 та 2  
групами

, @ -  
p<0,001

- при  
порівня  
нні між  
0 та 1  
групами

, ^ -  
p<0,001

- при  
порівня  
нні між  
0 та 2  
групами

Таким чином, аналіз динаміки змін функціональної активності тромбоцитів на підставі СА пластинок, показав неабиякий внесок симвастатину у формування антитромбоцитарного потенціалу, оскільки на фоні запропонованої антитромбоцитарної комбінації до 28 доби СА тромбоцитів майже наблизилась до нормативних значень і становила  $5,42 \pm 0,99\%$ . Що стосується ТФЗ, який є матрицею для фіксації плазмових факторів згортання крові, відбувається зменшення його активності як в 1-й так і 2-й групі хворих з ГКС без елевації сегмента ST під впливом різних антитромбоцитарних режимів з достовірним падінням нижче контрольного рівня в групі 2 ( $p < 0,001$ ). Зростання антикоагулянтної спрямованості тромбоцитів прослідковувалось до 28 доби у пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, які отримували поєднану антитромбоцитарну терапію у складі аспірину та симвастатину. Свідченням цього стало зростання вмісту АТ IIIт до  $44,8 \pm 5,02\%$  проти  $23,86 \pm 4,99\%$  першої доби ( $p < 0,001$ ), тоді як в групі пацієнтів, які не отримували симвастатин спостерігалось подальше виснаження антитромбінової активності пластинок, що вказує на здатність гіполіпідемічних препаратів відновлювати ендотеліальну дисфункцію вже на ранніх етапах. На здатність симвастатину відновлювати локальний фібринолітичний потенціал вказує зростання ФАт до  $98,5 \pm 7,23\%$  проти  $84,66 \pm 5,67\%$  ( $p < 0,001$ ). Клінічно значущих побічних явищ при використанні симвастатину в ранньому періоді загострення КХС не було помічено.

Приклади конкретного виконання. Хворий Бабяк Д.С., 1959р. н. поступив до відділення кардіореанімації Дорожньої клінічної лікарні №1 (історія хвороби №7309) 4 жовтня 2002 року зі скаргами на сильний, пекучий за грудинний біль стискаючого характеру протягом останніх 6 годин. Застосування нітрогліцерину не призводило до ослаблення болювого нападу. На ЕКГ під час поступлення від'ємний зубець Т у відведеннях I, aVL, V3, V4, V5, зниження сегмента ST на 1,5мм нижче ізолінії у тих самих відведеннях. Вміст кардіального тропоніну Т становив  $0,68 \text{нг/мл}$ . Зважаючи на це хворому встановлено діагноз: ІХС. Гострий інфаркт міокарда без зубця Q. До проведення антитромбоцитарної терапії хворому було взято венозну кров стабілізовану 3,8% розчином цитрату натрію, із якої було отримано збагачену тромбоцитами плазму та бідну на тромбоцити плазму і здійснено коагулологічні дослідження: СА - становила  $24,56 \pm 0,36\%$ ; ТФЗ -  $27,6 \pm 2,3\%$ ; АТ III -  $24,7\%$ ; ФАт -  $56,66 \pm 5,22\%$ . Пацієнту було призначено антитромбоцитарну терапію у складі аспірину у початковій разовій дозі 325мг з наступною терапією в дозі 100мг на добу при разовому прийманні та з метою додаткового впливу на пластинки - симвастатин в добовій дозі 20 мг. Хворий також отримував стандартний гепарин, нітрогліцерин, бета-адреноблокатор. Через 28 діб хворому було здійснено повторний забір крові для проведення коагулологічних досліджень. СА тромбоцитів складала  $6,34 \pm 0,45\%$ ; ТФЗ -  $22,1 \pm 2,73\%$ ; АТ IIIт -  $37,8 \pm 3,2\%$ ; ФАт -  $82,34 \pm 5,43\%$ .

Хворий Карпенко В.В., 1960р. н., поступив до відділення кардіореанімації Дорожньої клінічної лікарні №1 (історія хвороби №3568) 13 травня 2002 року зі скаргами на сильний за грудинний біль стискаючого характеру протягом останньої доби. Застосування нітрогліцерину лише незначно покращило стан хворого, не усунувши болю. На ЕКГ під час поступлення від'ємний зубець Т у відведеннях V4, V5, V6. Тест на вміст маркера міокардіального пошкодження кардіального тропоніну Т був позитивним і становив  $0,58 \text{нг/мл}$ . Пацієнту був встановлений діагноз: ІХС. Інфаркт міокарда без зубця Q. До проведення антитромбоцитарної терапії хворому було взято венозну кров стабілізовану 3,8% розчином цитрату натрію, із якої було отримано збагачену тромбоцитами плазму та бідну на тромбоцити плазму і здійснено коагулологічні дослідження: СА - становила  $23,89 \pm 0,36\%$ ; ТФЗ -  $28,6 \pm 2,5\%$ ; АТ III -  $26,7\%$ ; ФАт -  $59,76 \pm 5,36\%$ . Пацієнту було призначено антитромбоцитарну терапію у складі аспірину у початковій разовій дозі 325мг з наступною терапією в дозі 100мг на добу при разовому прийманні.

Хворий також отримував стандартний гепарин, нітрогліцерин, бета-адреноблокатор. Через 28 діб хворому було здійснено повторний забір крові для проведення коагулологічних досліджень. СА тромбоцитів складала  $10,94 \pm 0,35\%$ ; ТФЗ -  $18,9 \pm 2,73\%$ ; АТ IIIт -  $21,38 \pm 3,4\%$ ; ФАт -  $36,8 \pm 3,43\%$ .

Таким чином, провадження пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST за заявленим способом, дозволяє підвищити ефективність антитромбоцитарного лікування поєданого із комплексним впливом на стан судинного ендотелію, фібринолітичну та антикоагулянтні ланки системи гемостазу, забезпечуючи зниження дози ацетилсаліцилової кислоти до середньої - 100мг на добу, зменшуючи тим самим її негативні ефекти, а також застосовувати симвастатин в дозі 20мг, яка є в двічі меншою, ніж та, що рекомендується в разі монотерапії. Спосіб, що пропонується був апробований на базі Дорожньої клінічної лікарні №1, що дозволяє рекомендувати спосіб для впровадження в клінічну практику.

Література.

1. Аронов Д.М. Симвастатин. Новые данные и перспективы. - М.: «Триада Х», 2002. - 80с.
2. Вермель А.Е. Применение статинов в клинической практике //Клиническая медицина. - 2002. - №5. - С.8-13.
3. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение //Лікування та діагностика. - 2002. - №2. - с.13-22.
4. Покровская Е.В., Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Деев А.Д. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ: агрегация тромбоцитов и маркеры воспаления при раннем применении аторвастатина и правастатина // Кардиология. - 2003. - №1. - С.7-17.