

Роль наркотических анальгетиков и антиагрегантов в комплексной терапии острого коронарного синдрома

Д.О. Степанов¹, И.Н. Пасечник^{1,2}, Н.В. Ломакин^{1,2}

¹ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Role of narcotic analgesics and antiplatelets in the treatment of acute coronary syndrom

D.O. Stepanov¹, I.N. Pasechnik^{1,2}, N.V. Lomakin^{1,2}

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital with Out-patient Clinic of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Цель статьи: анализ влияния наркотических анальгетиков на результаты антиагрегантной терапии у больных острым коронарным синдромом.

Основные положения. Боль при острой ишемии миокарда не только является основным симптомом в клинической картине, но и играет ведущую роль в патогенезе дальнейшего усугубления зоны ишемического повреждения. Золотым стандартом в анальгезии острого коронарного синдрома продолжают оставаться опиоидные наркотики. Несмотря на ряд существенных побочных эффектов данной группы препаратов, как таковой альтернативы им на сегодняшний день не найдено. Однако в ряде исследований установлено влияние наркотических анальгетиков на эффективность антиагрегантной терапии.

Заключение. Необходимо дальнейшее изучение влияния наркотических анальгетиков на состояние тромбоцитарного звена гемостаза в условиях антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: наркотические анальгетики, острый коронарный синдром, антиагрегантная терапия.

Abstract

The purpose of the article: analysis of the influence of narcotic analgesics on the results of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome.

Main provisions: Pain in acute myocardial ischemia is not the only symptom in the clinical picture, but plays a leading role in the pathogenesis of further exacerbation of ischemic injury. Opioid drugs continue being the gold standard in the analgesia of acute coronary syndrome. Despite a number of significant side effects, there is no alternative to them today. However, a number of studies have established the effect of narcotic analgesics on the effectiveness of antiplatelet therapy.

Conclusion: it is necessary to continue study the influence of narcotic analgesics on the state of platelet hemostasis in terms of antiplatelet therapy.

Key words: narcotic analgesics, acute coronary syndrome, antiplatelet therapy.

Роль болевого синдрома в патогенезе острого коронарного синдрома и применение наркотических анальгетиков

Боль при остром коронарном синдроме (ОКС) возникает как результат ишемии миокарда. Вследствие недостаточного кровоснабжения и дефицита кислорода в определенных участках миокарда развивается анаэробный гликолиз. Далее происходит накопление кислых продуктов метаболизма: ионов водорода, виноградной и молочной кислот, которые активируют хеморецепторы. Данные рецепторы представляют собой свободные окончания афферентных нервных волокон. Они находятся в адвентиции коронарных артерий, субэпикардиальных отделах миокарда и, возможно, в других отделах сердечной мышцы. В очаге ишемии выделяются вещества из поврежденных миокардиоцитов, появляются продукты активации тромбоци-

тов, калликреин-кининовой и свертывающей систем [1].

В литературе указывается, что хеморецепторы активируются также под действием серотонина, гистамина, аденозина, калия, простагландинов. Следствием активации является возникновение электрического (ноцицептивного) импульса, который передается по нервным волокнам в центральную нервную систему, где и формируется чувство боли [2].

По мнению большинства исследователей, оптимальным путем купирования болевого синдрома при инфаркте миокарда является не использование анальгетиков, а восстановление нарушенного кровотока с помощью экстренного рентгеноэндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях или проведения тромболитической терапии [3].

Однако тогда встает вопрос об обоснованности применения анальгетиков, которые включены во все клинические рекомендации, посвященные терапии ОКС. Большинство же авторов считают, что противоишемические препараты не способны полностью восстанавливать коронарную перфузию. Вследствие чего в зоне некроза миокарда продолжают образовываться вещества, активирующие болевые хеморецепторы [4].

Исследователи отмечают, что при ограничении коагуляционного каскада в рамках начальной, тромбоцитарно-сосудистой стадии происходит развитие клинико-лабораторного симптомокомплекса, характеризующегося длительным или рецидивирующим ангинозным болевым синдромом с формированием микроочагов некроза в миокарде, выявляемых с помощью высокочувствительных маркеров (тропонина Т и I) [5].

Также во многих работах указывается на то, что ноцицептивные импульсы запускают нейроны симпатической системы сразу на всех уровнях [6].

Многие исследователи сходятся во мнении, что боль усугубляет течение ОКС. Так, по данным исследования А.Е. Захаровой и соавт. [7], в 39,1% клинических проявлений коллапса и кардиогенного шока у больных с ОКС регистрировался болевой синдром крайне высокой степени интенсивности.

На сегодняшний день разработка патогенетически обоснованных методов купирования или уменьшения проявлений эмоционально-болевого синдрома остается одной из важнейших задач терапии острой ишемии миокарда. В большинстве исследований доказано, что эффективная анальгезия в первые часы развития инфаркта миокарда способна разорвать патологический круг повреждающего действия стресс-реакции.

В ряде работ авторы обращают внимание на то, что при болевом синдроме в случаях ОКС участвуют сразу несколько различных патофизиологических механизмов. Данный факт подразумевает комплексную терапию острых ишемических повреждений миокарда, с необходимым включением как антиангинальных препаратов, так и лекарственных средств, встающих на пути проведения и восприятия боли [8, 9].

Согласно европейским и американским клиническим рекомендациям по лечению ОКС, золотым стандартом в анальгезии остается применение опиоидов, в первую очередь морфина и его аналогов. Морфин дает выраженный обезболивающий эффект, вызывает чувство эйфории, снижает психоэмоциональное напряжение, устраняет страх и тревогу. К тому же морфин способен разгружать малый круг кровообращения. В связи с чем его использование обоснованно при развитии острой ле-

восердечной недостаточности с манифестацией отека легких [10].

По современным представлениям [11], анальгезия при приступах стенокардии и инфарктах должна соответствовать нескольким требованиям:

- обладать выраженным и длительным обезболивающим эффектом;
- не угнетать функцию внешнего дыхания; не нарушать гемодинамику;
- улучшать или не ухудшать коронарное кровообращение;
- обладать седативным эффектом.

К сожалению, в настоящий момент наркотические препараты не полностью удовлетворяют вышеперечисленным требованиям. Так, по данным литературы, значительная часть пациентов с первых минут развития инфаркта миокарда испытывает выраженный болевой синдром, сохраняющийся на протяжении 12 ч, несмотря на неоднократное введение наркотических средств [12]. Согласно данным ряда исследователей, полное обезболивание терапевтическими дозами наркотических анальгетиков достигается лишь в 15-30%, а неполное – в 40-60% случаев.

Помимо неполного достижения анальгетического эффекта, у наркотических препаратов есть большое число побочных эффектов. Известно, что все наркотики способны существенно угнетать дыхательный центр [13]. Помимо всего прочего, наркотические анальгетики в значительной степени повышают тонус парасимпатической нервной системы, вызывая брадикардию, снижение минутного объема кровообращения и появление электрической нестабильности сердца [14]. В исследовании N. Zhang и соавт. [15] указывается на то, что повторное использование наркотиков в лечении ОКС в 20-30% случаев приводит к негативным гемодинамическим и дыхательным реакциям.

T.J. Meine и соавт. [16], проанализировав в общей сложности 17 003 случая (29,8% от общего числа исследуемых) применения морфина у пациентов в течение 24 ч после развития инфаркта миокарда без подъема сегмента *ST*, выяснили, что среди данных больных отмечалось большее число летальных исходов по сравнению таковым в группе лиц, морфин не получавших.

Другие известные побочные действия морфина включают в себя усиление активности рвотного центра, повышение тонуса гладкой мускулатуры, снижение моторики желудочно-кишечного тракта. К тому же, согласно современным сведениям, данные побочные действия морфина и его аналогов препятствуют всасыванию других лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте, назначаемых при ОКС. Для уменьшения указанных эф-

фектов применяются комбинации морфина с холинолитическими препаратами, нейролептиками, блокаторами гистаминовых рецепторов [17–19].

Последние успехи в изучении механизмов обезболивания, в частности открытие эндогенных опиатов (энкефалинов и эндорфинов), привели к созданию нового поколения синтетических анальгетиков, которые обладают агонист-антагонистическими свойствами по отношению к опиатным рецепторам [8]. В настоящий момент к ним причисляют бупренорфин, пентазоцин, налбуфин, марадол. Новые опиаты имеют меньший наркотенный потенциал — при увеличении их дозы число побочных осложнений не увеличивается. В источниках литературы отмечается высокая эффективность налбуфина и марадола у пациентов с инфарктом миокарда на догоспитальном этапе. Однако данные препараты повышают кислородное потребление миокардом, увеличивают артериальное давление в малом круге кровообращения и частоту сердечных сокращений. Они имеют узкий диапазон между обезболивающими дозами и дозами, вызывающими психические расстройства (головокружение, возбуждение, галлюцинации), что ограничивает их широкое применение в клинике. Учитывая отсутствие седативного эффекта, необходимо их сочетание с анксиолитиками (препараты диазепама) [20].

В настоящее время доказано, что боль при острой ишемии миокарда не только является основным симптомом в клинической картине, но и играет ведущую роль в патогенезе дальнейшего усугубления зоны ишемического повреждения. Золотым стандартом в анальгезии ОКС продолжают оставаться опиоидные наркотики. Несмотря на ряд существенных побочных эффектов данной группы препаратов, как таковой альтернативы им на сегодняшний день не найдено.

Применение антиагрегантов в комплексной терапии острого коронарного синдрома

Известно, что патогенетические механизмы образования тромба включают 3 основные точки фармацевтической коррекции:

- агрегация тромбоцитов, которой могут препятствовать антиагреганты;
- система плазменных факторов свертывания, на которую воздействуют антикоагулянты;
- образование фибрина, который рассасывается под действием фибринолитиков [21].

Так как кровяные пластинки первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, активируя коагуляционный каскад, то они являются источником активной выработки гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процес-

сы тромбогенеза и воспалительной реакции. По данным метаанализа 287 рандомизированных исследований по вторичной профилактике и 6 исследований по первичной профилактике острой ишемии сердца применение антиагрегантов позволяет уменьшить риск развития нефатального инфаркта миокарда и нефатального мозгового инсульта на 23%. Результаты данного метаанализа подтверждают, что ведущую роль в профилактике атеросклеротических осложнений продолжают играть именно антиагрегантные средства [22].

Антиагреганты представляют собой медикаментозные препараты, препятствующие тромбогенезу в первую очередь за счет снижения функциональной активности тромбоцитов [23]. В настоящее время изучено более 20 различных лекарственных средств, фармакологический эффект которых заключается в способности ингибировать функции тромбоцитов путем различных механизмов действия. Однако в ходе многолетней практики и клинических исследований установлено, что только несколько групп лекарств обладают доказанными антиагрегантными свойствами. К ним относят ингибиторы циклооксигеназы (аспирин), блокаторы рецепторов АДФ — P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамол) и антагонисты гликопротеинов IIb-IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Так как в активации тромбоцитов с их дальнейшей агрегацией важнейшую роль отводят тромбоксану A₂ и АДФ, то наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота и ингибиторы АДФ [24].

Ацетилсалициловая кислота предотвращает агрегацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы, тем самым ингибируя синтез тромбоксана A₂. В лечении ОКС ацетилсалициловая кислота используется в составе двойной антитромбоцитарной терапии вместе с ингибиторами АДФ [25].

Однако в последние годы активно обсуждается проблема резистентности к терапии ацетилсалициловой кислотой, под которой подразумевают отсутствие у некоторой части больных способности данного лекарственного средства в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать образование тромбоксана A₂ и удлинять время кровотечения. Согласно O. Abaci и соавт. [26], распространенность аспиринарезистентности составляет до 45%.

В ряде независимых исследований выяснено, что у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST ближайший прогноз зависел от предшествующего приема аспирина до развития

ОКС. Так, в исследовании терапии ацетилсалициловой кислотой ОКС частота развития инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1% среди пациентов, которые аспирин ранее не принимали, и 23,5% среди больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту до развития обострения. Для обозначения данного феномена предложен термин «аспириновый парадокс», что послужило поводом N. Agayeva и соавт. [27] отнести ацетилсалициловую кислоту к субоптимальным антиагрегантам.

С учетом этих фактов начались разработки и исследования в области новых антиагрегантных средств — блокаторов АДФ P2Y₁₂-рецепторов. Определелись подходы к двойной антитромбоцитарной терапии [25]. На данный момент группу блокаторов рецепторов АДФ P2Y₁₂ представляют препараты тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикаглерол. Между ними существуют значительные отличия. Тиклопидин, клопидогрел и прасугрел относятся к группе тиенопиридинов — необратимых блокаторов, в то время как ингибирующий эффект тикагелора является обратимым [28].

На сегодняшний день наиболее широко применяемым препаратом является клопидогрел [29]. Данный препарат относится к пролекарствам и имеет сложный метаболизм. Всасывание клопидогреля в кишечнике находится под контролем Р-гликопротеина, кодируемого геном ABCB1. В результате данной связи только 15% из абсорбируемого клопидогреля в печени превращается в активный метаболит. Процесс превращения включает в себя окисление и гидролиз, осуществляемых несколькими изоферментами системы цитохрома P450, наиболее важными из которых являются CYP2C19 и CYP3A4 [30].

Несмотря на существенную доказательную базу эффективности данного лекарственного средства, клопидогрел имеет ряд недостатков. Являясь по сути пролекарством, клопидогрел имеет отсроченное антитромбоцитарное действие, так как должно пройти определенное количество времени для его активации, а наибольшее подавление рецепторов АДФ отмечается лишь на 4-5-е сутки регулярного применения.

Недостатки клопидогреля привели к синтезу нового блокатора АДФ прямого действия — тикагелора. В отличие от клопидогреля тикагелор представляет собой сразу активное вещество, метаболизм которого осуществляется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. По сравнению с клопидогрелем антитромбоцитарный эффект данного антиагреганта проявляется гораздо быстрее. В результате приема тика-

гелора обеспечивается более выраженное и стойкое угнетение активации тромбоцитов, а за счет обратимого механизма связывания с рецепторами АДФ восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагелора происходит быстрее.

Лучшие фармакологические свойства, которые проявляет тикагелор в купировании ОКС по сравнению с клопидогрелем, доказаны в крупномасштабных исследованиях Platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) [31].

Вовлеченность системы гемостаза в патогенез ОКС не вызывает никаких сомнений. Одним из ключевых моментов терапии является грамотный подбор антиагрегантных препаратов. Основными эффективными пероральными препаратами для назначения в клинической практике являются ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагелор, прасугрел.

Лекарственные взаимодействия наркотических анальгетиков с антиагрегантами в комплексной терапии болевого синдрома

За последние годы зарубежные авторы все чаще публикуют сообщения о неэффективности при различных формах ОКС даже таких мощных антитромбоцитарных препаратов, как прасугрел и тикагелор. Сразу в нескольких работах встречается информация о том, что не удавалось достичь адекватного ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов с острым инфарктом миокарда данными препаратами в течение первых нескольких часов после нагрузочной дозы [32].

Авторы подчеркивают, что антиагрегантный эффект тикагелора зависит от его концентрации в плазме. В случаях нарушения биодоступности тикагелора пациенты с острой ишемией миокарда могут подвергнуться риску недостаточного ингибирования агрегации тромбоцитов именно в те моменты, когда это наиболее необходимо. Сведения из доступных фармакокинетических и фармакодинамических исследований свидетельствуют о том, что у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST чаще наблюдалось снижение концентрации тикагелора по сравнению с пациентами, у которых диагностирован инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [32].

Лишь совсем недавно из источников литературы стало известно о способности морфина и его аналогов оказывать влияние на фармакокинетические показатели ингибиторов АДФ [33]. Так, E.L. Nohl и соавт. [18] обнаружили уменьшение площади под концентрационной кривой активного метаболита клопидогреля на 34% у обследуемых здоровых лиц после внутривенного введения 5 мг морфина вследствие замедления его абсорбции. Ис-

следователями отмечено уменьшение влияния клопидогреля на функцию тромбоцитов в дозировке 600 мг при совместном применении с наркотическими анальгетиками.

В другом исследовании E.L. Nobl и соавт. [34], также проводимом на здоровых добровольцах, отмечено снижение пиковой концентрации активного метаболита прасугрела на 31% после внутривенного введения 5 мг морфина. Хотя в случае с прасугрелом не наблюдалось существенного изменения площади под концентрационной кривой и его способности влиять на агрегацию тромбоцитов.

В еще одном рандомизированном клиническом исследовании E.L. Nobl и соавт. [35] на здоровых лицах продемонстрировано замедление всасывания тикагрелора при совместном использовании с опиатами. После внутривенного введения 5 мг морфина регистрировалось снижение площади под концентрационной кривой (на 23%) и уменьшение уровня в плазме тикагрелора и его активного метаболита (на 31%). Авторами не обнаружено негативного влияния морфина на способность тикагрелора ингибировать агрегацию тромбоцитов и задерживать образование тромба в цельной крови у здоровых добровольцев в течение первых 6 ч после введения анальгетика. Исходя из данных исследования, авторы подчеркивают, что морфин изменяет лишь фармакокинетические параметры тикагрелора, никак не затрагивая его фармадинамику. По данным всех работ E.L. Nobl и соавт. [18, 34, 35], сравнительную характеристику межлекарственного взаимодействия различных антиагрегантов с наркотическими анальгетиками можно представить следующим образом (табл.1).

Таблица 1

Уменьшение концентрационной кривой времени антиагрегантов под действием наркотических анальгетиков по сравнению с плацебо [18, 34, 35]

Ингибиторы P2Y12 рецепторов	Уменьшение концентрационной кривой времени антиагрегантов, %
Клопидогрел	34
Тикагрелор	23
Прасугрел	31

Однако J. Kubica и соавт. [32] в ходе изучения лекарственного взаимодействия тикагрелора и морфина у больных с инфарктом миокарда приходят к иным заключениям в одноцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании. Исследователи выяснили, что в группе пациентов, которым вводился морфин, регистрировалась большая распространенность высокой реактивности тромбоцитов по сравнению с плацебо-группой.

После внутривенного введения 5 мг морфина также статистически значимо уменьшалась площадь под концентрационной кривой времени тикагрелора и его активного метаболита на 36 и 37% соответственно с сопутствующей задержкой тикагрелора (4 против 2 ч в контрольной группе исследования).

Сходные результаты у больных с инфарктом миокарда получили G. Parodi и соавт. [19]. Они выявили достоверно более широкую распространенность высокой остаточной реактивности тромбоцитов у 300 пациентов, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству по поводу ОКС и получавших морфин вместе с прасугрелом и с тикагрелором через 2 ч после их приема (53% по сравнению с 29% плацебо-группы). У пациентов, которым вводился морфин, наблюдалась более высокая частота рвоты (15 против 2%). Однако связь между использованием морфина и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов сохранялась у больных с ОКС и после исключения лиц, у которых эта рвота возникала.

Большинство исследователей подчеркивают факт того, что на сегодняшний день точные механизмы, лежащие в основе лекарственного взаимодействия, неизвестны. В ряде работ выдвинуто несколько возможных причин снижения антиагрегантного эффекта ингибиторов P2Y12 рецепторов под влиянием наркотических анальгетиков (табл. 2).

Таблица 2

Возможные причины и механизмы снижения антиагрегантного эффекта пероральных ингибиторов P2Y12 рецепторов под действием наркотических анальгетиков [16, 36]

Активация рвотного центра
Нарушение всасывания вследствие нарушения моторики желудочно-кишечного тракта
Генетический полиморфизм
Ингибирование изофермента CYP3A4

На сегодняшний день мы констатируем факт, что этиология и патогенез ОКС изучены весьма хорошо. Всем известно, что в основе ОКС лежит нестабильность фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. Неоспоримо, что тромбоциты выполняют ключевую роль в свертывании крови, участвуя в процессе остановки кровотечения, в первую очередь при нарушении целостности стенки сосудов артериального русла, что и происходит при разрыве или эрозии атеросклеротической бляшки. Таким образом, адгезия и агрегация кровяных пластинок наряду с запуском каскада плазменных факторов свертывания крови являются важнейшим звеном в патогенезе ОКС. Исходя из

современных данных, мы отмечаем, что подобные события тесно связаны с активацией двух классов G-белок-ассоциированных рецепторов – P2Y1 и P2Y12, на блокаде которых и строится современная антиагрегантная терапия при ОКС. В связи с этим антиагрегантная терапия является обязательным компонентом лечения больных с ОКС независимо от клинического варианта лечения. В настоящее время важно учитывать и фактор болевого синдрома при ишемическом поражении миокарда, достоверно усугубляющего патологический процесс и требующего обязательного назначения анальгетиков. Как в зарубежных, так и в отечественных клинических рекомендациях обезболивающими препаратами выбора при ОКС остаются морфин и его аналоги. Помимо выраженного анальгетического эффекта, опиоиды обеспечивают разгрузку малого круга кровообращения, оказывают седативное действие, снимают психоэмоциональное напряжение, что является важным фактором в купировании сердечного приступа. Помимо всего прочего, существуют экспериментальные исследования о защитных свойствах опиатов при реперфузионных поражениях миокарда. Однако в последние годы появилось большое количество исследований, посвященных как недостаточной степени обезболивания традиционных наркотиков, так и их существенным недостаткам: угнетению дыхательного центра, возбуждению рвотного центра и гипертонусу гладкой мускулатуры. В свою очередь возбуждение рвотного центра может быть связано с нарушением фармакокинетики других лекарственных средств, используемых при ОКС. В литературе имеются сведения и о том, что применение морфина достоверно связано с увеличением летальных исходов инфарктов миокарда без подъема сегмента ST, что вызывает опасения относительно безопасности использования морфина у пациентов с данной формой ОКС и подчеркивает необходимость рандомизированного исследования. В настоящее время широко стали использоваться новые синтетические анальгетики, обладающие основными эффектами морфина без его существенных недостатков относительно угнетения функции дыхания. Однако в исследуемых источниках не нашлось данных, посвященных глубокой сравнительной оценке данных препаратов с традиционными опиатами. Требуют уточнения и вопросы методики обезболивания и определения показаний к назначению синтетических опиоидов. К настоящему времени особую актуальность приобрел факт вариабельности ответа на антиагрегантную терапию при ОКС. В современных работах установлено, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне анти-

агрегантной терапии связана с повышенным риском повторных тромботических событий.

Заключение

В последние годы большой интерес вызывают работы зарубежных авторов о влиянии наркотических анальгетиков на показатели тромбоцитарного гемостаза при их совместном применении с блокаторами АДФ. В целом ряде клинических рандомизированных исследований доказано нарушение всасывания данной группы антиагрегантов и снижение их антитромбоцитарного эффекта после внутривенного введения морфина [37].

Некоторые возможные стратегии преодоления или, по крайней мере, уменьшения негативного влияния морфина на антитромбоцитарное действие пероральных блокаторов P2Y12 рецепторов у пациентов с острым инфарктом миокарда включают в себя: использование кангрелора – нового ингибитора IV рецептора P2Y12, совместный прием ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и прокинетики (метоклопрамид). Внимания заслуживают сообщения об увеличении биодоступности тикагрелора в виде измельченной таблетки и замене морфина на анальгетик короткого действия альфентанил [16, 36]. Тем не менее данные меры по уменьшению влияния наркотических препаратов на показатели гемостаза должны быть оценены в дальнейших исследованиях.

Литература

1. Paichadze N. et al. Characteristics of chest pain and its acute management in a low-middle income country: analysis of emergency department surveillance data from Pakistan. *BMC Emerg. Med.* 2015; 15: 13–25.
2. Данилов А.Б. Боль: патогенез и методы лечения. *Российский журнал боли.* 2010; 2: 35–39 [Danilov A.B. Pain: pathogenesis and treatment. *Russian journal of pain.* 2010; 2: 35–39. In Russia].
3. *Практическая кардиология.* Под ред. Горбачева В.В. Мн.: Высшая школа, 1997. 336 с. [Practical cardiology. Ed. by Gorbacheva V. V. Mn.: High school, 1997. 336 p. In Russia].
4. Harker M. et al. Key recommendations and evidence from the NICE guideline for the acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction. *Heart.* 2014; 100: 536–543.
5. Bruno R.R. et al. The Interdisciplinary Management of Acute Chest Pain. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112: 768–779.
6. McCance A., Forfar J. Cardiac and whole body noradrenaline kinetics in ischaemic heart disease: contrast between unstable anginal syndromes and pacing induced ischaemia. *Br. Heart J.* 1989; 61: 238–247.
7. Захарова А.Е. и др. Анализ характера болевого синдрома в комплексе клинического обследования больного при осложненном течении острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. *Кремлевская медицина. Клинический*

вестник. 2013; 2: 187–190 [Zakharova A.E. et al. Analysis of the nature of the pain syndrome in the complex clinical examination of the patient with complicated acute myocardial infarction at the prehospital stage. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2013; 2: 187–190. In Russia].

8. Корниенко Е.А., Иванов Д.В. Аналгезия в лечении острого коронарного синдрома (обзор литературы). ВХМТ. 2014; 3: 173–179 [Kornienko E.A., Ivanov D. V. Analgesia in the treatment of acute coronary syndrome (review of literature). NMT. 2014; 3: 173–179. In Russia].

9. Системные механизмы боли и противоболевой защиты: учебное пособие. Под ред. Котова А.В. Великий Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2013. 99 с. [System mechanisms of pain and analgesic protection: textbook. Ed. A. V. Kotova. Veliky Novgorod: NovSU them. Yaroslav The Wise, 2013. 99 C. In Russia].

10. O'Gara P.T. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheter Cardiovasc Interv. 2013; 82: 1–27.

11. Золотухин Н.Н., Фесюн А.Д. Лечение и реабилитация при остром коронарном синдроме в условиях ведомственного госпиталя. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; 93 (2): 77–78 [Zolotukhin N. N., Fesyun A. D. Treatment and rehabilitation in acute coronary syndrome in terms of the departmental hospital. Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture. 2016; 93 (2): 77–78. In Russia].

12. McCarthy C.P. et al. Time-honored treatments for the initial management of acute coronary syndromes: Challenging the status quo. Trends Cardiovasc Med. 2017; 27: 483–491.

13. Srinivas N.R. et al. Do we have clarity on the therapeutic levels of morphine and its metabolites: seeking answers for the dilemma? J. Pain. Palliat. Care. Pharmacother. 2013; 27: 163–166.

14. Пайков В.Л., Ишметов Р.П. О некоторых особенностях летальных исходов от острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе. Казанский медицинский журнал. 2013; 2: 259–262 [Paikov V.L., Ishmetov R.P. Some peculiarities of fatal outcomes from acute myocardial infarction at the prehospital stage. Kazan medical journal. 2013; 2: 259–262. In Russia].

15. Zhang N. et al. Morphine in the setting of acute myocardial infarction: pros and cons. Am. J. Emerg. Med. 2016; 34: 746–748.

16. Meine T.J. et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. Am. Heart J. 2005; 149: 1043–1049.

17. Adamski P. et al. Comparison of bioavailability and antiplatelet action of ticagrelor in patients with ST-elevation

myocardial infarction and non-ST-elevation myocardial infarction: A prospective, observational, single-centre study. PLoS One. 2017; 12: 154–173.

18. Hohl E.L. et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 630–635.

19. Parodi G. et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Circ. Cardiovasc. Interv. 2014; 8: 12–27.

20. Zedigh C. et al. Aspects on the intensity and the relief of pain in the prehospital phase of acute coronary syndrome: experiences from a randomized clinical trial. Coron. Artery. Dis. 2010; 21: 113–120.

21. Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Жиров И.В. Основы лечения острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе. Медицинский совет. 2013; 5: 54–59 [Tereschenko S.N., Uskuch T.M., Zhiron I.V. The basics of treatment of acute coronary syndrome in the prehospital. Medical advice. 2013; 5: 54–59. In Russia].

22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction? And stroke in high-risk patients. BMJ. 2002; 324: 71–86.

23. Алекаян Б.Г. и др. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 6: 679–687 [Alekyan B.G. et al. The role of the test of functional activity of platelets in prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 6: 679–687. In Russia].

24. Нечаева Г.И., Дрокина О.В., Фисун Н.И. Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях. Лечащий врач. 2015; 3: 72 [Nechaeva G.I., Drokina O.V., Fisun N.I. Modern antiplatelet therapy: place of ticagrelor in clinical recommendations. The Attending doctor. 2015; 3: 72. In Russia].

25. Asdaghi N., Romano J.G. Dual antiplatelet therapy in acute ischemic stroke. Curr. Atheroscler. Rep. 2015; 17: 7–37.

26. Abaci O., Kilickesmez K.O. Aspirin resistance: Where are we now? Anadolu Kardiyol. Derg. 2013; 13: 370–373.

27. Agayeva N. et al. Pathophysiologic, rather than laboratory-defined resistance drives aspirin failure in ischemic stroke. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2015; 24: 745–750.

28. Панченко Е.П. Выбор антиагрегантной терапии у различных пациентов с острыми коронарными синдромами. Атеротромбоз. 2015; 2: 66–85 [Panchenko E.P. The choice of antiplatelet therapy in various patients with acute coronary syndromes. Atherothrombosis. 2015; 2: 66–85. In Russia].

29. Зырянов С.К. Клопидогрел — историческая и современная основа антиагрегантной терапии ОКС. Меди-

цинский совет. 2016; 13: 44-46 [Zyryanov S.K. Clopidogrel historical and contemporary basis of antiplatelet therapy in ACS. Medical advice. 2016; 13: 44-46. In Russia].

30. Wei Y.Q. et al. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One*. 2015; 10: 15-34.

31. Kang H.J. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am. Heart J.* 2015; 169: 899-905.

32. Kubica J. et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 245–252.

33. Feng X.Q., Zhu L.L., Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J. Pain. Res.* 2017; 10: 1225-1239.

34. Hobl E.L. et al. Morphine interaction with prasugrel: a double-blind, cross-over trial in healthy volunteers. *Clin. Res. Cardiol.* 2016; 105: 349-355.

35. Hobl E.L. et al. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Invest.* 2016; 46: 7-14.

36. Venetsanos D. et al. Chewed ticagrelor tablets provide faster platelet inhibition compared to integral tablets: The inhibition of platelet aggregation after administration of three different ticagrelor formulations (IPAAD-Tica) study, a randomised controlled trial. *Thromb. Res.* 2017; 149: 88-94.

37. Kubica J. et al. Impact of morphine on antiplatelet effects of oral P2Y12 receptor inhibitors. *Int. J. Cardiol.* 2016; 215: 201-208.

Для корреспонденции/ Corresponding author.
Степанов Давид Осипович/ David Stepanov
david251289@mail.ru