

УДК 616.12–089.168.1:615.22	UDC 616.12–089.168.1:615.22
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА	MODERN APPROACHES TO ANTI-AGGREGANT THERAPY IN PATIENTS BEFORE AND AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION
Дурлештер Владимир Моисеевич – д.м.н., профессор <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Durleshter Vladimir Moiseevich – MD, professor <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»; SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Бухтояров Артём Юрьевич <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Bukhtoyarov Artem Yurievich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Чехоев Сослан Валерьянович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Chekhoev Soslan Valerianovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Ляковский Константин Олегович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Lyaskovskiy Konstantin Olegovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Никитин Сергей Петрович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Nikitin Sergey Petrovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Самойлов Александр Сергеевич <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Samoilov Alexandr Sergeevich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
В статье представлен литературный обзор данных о современных методах профилактики тромбоза стента у пациентов до и после проведенного чрескожного коронарного вмешательства.	The study presents the literature review of modern methods of stent thrombosis prophylaxis in patients before and after percutaneous coronary intervention.
Ключевые слова: ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, СТЕНТ, ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ, ДВОЙНАЯ АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ, ЕВРОПЕЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ, АМЕРИКАНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ	Key words: PERCUTANEOUS CORONAR INTERVENTION, STENT, CARDIAL ISHEMIC DISEASE, ACUTE CORONAR SYNDROME, DOUBLE ANTI-AGGREGANT THERAPY, EUROPEAN CARDIOLOGIST SOCIETY, AMERICAN CARDIOLOGIST ASSOCIATION

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в общей структуре смертности в РФ (57 %), в том числе 28,6 % – от ишемической болезни сердца [1]. Одним из современных направлений лечения ишемической болезни сердца являются чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование. После их проведения, согласно рекомендациям, требуется прием групп лекарственных препаратов, препятствующих тромбозу стента – антиагрегантная терапия.

Цель: собрать и обобщить современные рекомендации по ведению пациентов до и после чрескожного коронарного вмешательства, требующего проведения антиагрегантной терапии.

Материал и методы

В работе представлен аналитический обзор литературных данных о современных методах профилактики тромбоза стента. Материалами исследования являются русскоязычные и иностранные статьи, посвященные вопросу лечения пациентов с коронарной болезнью сердца.

Результаты и обсуждение

Антиагреганты – группа лекарственных средств, обладающих способностью угнетать индуцированную повреждением эндотелия сосудов и атеросклеротических бляшек агрегацию тромбоцитов [2]. Впервые интерес к антиагрегантам проявился в 1971 году, когда известный английский фармаколог John Vane открыл антиагрегантный эффект аспирина, опосредованный через его ингибирующее действие на простагландины. За это исследование в 1982 году он был удостоен Нобелевской премии в области медицины [3].

К дальнейшим важным событиям в области антиагрегантной терапии стоит отнести: открытие во второй половине 70-х гг. XX в. тиклопидина –

антагониста рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ [4], а также изобретение в первой половине 90-х гг. XX в. американским гематологом Barry Coller не менее важной группы препаратов – моноклональных антител к протеинам мембраны тромбоцитов, инициирующих агрегацию тромбоцитов (гликопротеину IIb/IIIa) [5].

Таким образом, в настоящее время известны три группы антиагрегантных препаратов: препараты аспирина, антагонисты рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂, ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов.

С целью снижения рисков тромбоза стента изначально использовали терапию только аспирином. Однако в ряде исследований показана высокая степень тромбозов стента (до 24 %) в результате применения данной терапии [6, 7]. Полученные данные требовали дальнейших исследований и поиска эффективной антиагрегантной терапии для пациентов, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Эффективность двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) была продемонстрирована в исследовании PCI-CURE, критерием включения в которое были пациенты с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST (ОКСБПСТ), подвергшиеся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Пациенты были рандомизированы по группам: первая группа получала клопидогрель в дополнение к аспирину, вторая группа – аспирин с плацебо. Результаты исследования показали снижение на 31 % случаев инфаркта миокарда, а также смертности от сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, принимавших клопидогрель, без статистически значимых различий по большим кровотечениям [8].

Это исследование стало основой рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской ассоциации кардиологов

(ААК), начиная с 2002 года, и в настоящее время оно не утратило своей актуальности.

В современных руководствах подробно разобраны различные клинические случаи, требующие приема антиагрегантной терапии. В данной статье будут проанализированы рекомендации, относящиеся к пациентам с эндоваскулярной тактикой лечения патологий коронарного русла. В статье не рассмотрены рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, поскольку они утратили своей актуальности [9].

Выбор, комбинация и длительность антиагрегантной терапии основываются на клинической ситуации: стабильные пациенты, пациенты с острым инфарктом миокарда без стойкого подъема сегмента ST (ОИМБПST), пациенты с острым инфарктом миокарда со стойким подъемом сегмента ST (ОИМПST).

Стабильные пациенты, являющиеся кандидатами для elective ЧКВ, согласно последним рекомендациям ААК от 2011 года, должны получить следующие нагрузочные дозы антиагрегантов перед проведением ЧКВ: 325 мг аспирина плюс 600 мг клопидогреля в случае, если они не подвергались регулярной антиагрегантной терапии или отсутствуют высокие риски различных кровотечений, требующих снижения нагрузочных доз антиагрегантов [10].

Наиболее современными рекомендациями ЕОК от 2014 года допускается более широкий диапазон дозировок антиагрегантов в зависимости от клинического случая: перорально 150–300 мг аспирина плюс 300–600 мг клопидогреля перед проведением elective ЧКВ [11].

Относительно поддерживающей ДААТ после имплантации стента ААК и ЕОК единогласно рекомендуют проводить лечение клопидогрелем (75 мг/сут) и аспирином (75–100 мг/сут) в течение минимум одного месяца после имплантации стента без лекарственного покрытия (СБЛП) и 6 месяцев – стента с лекарственным покрытием (СЛП) [11, 12]. Согласно

доступным в настоящее время данным не рекомендовано в подавляющем большинстве клинических случаев пролонгировать ДААТ более года после имплантации СЛП и СБЛП.

Рекомендации относительно тактики ведения пациентов с ОИМБПСТ и ОИМПСТ в контексте ДААТ практически идентичны. Нагрузочные дозы аспирина (150–300 мг) и тикагрелора (180 мг) должны быть предложены пациентам заблаговременно до ЧКВ. Отличия заключаются в нагрузочной дозе клопидогреля (300–600 мг пациентам с ОИМБПСТ, 600 мг – с ОИМПСТ). Поддерживающая ДААТ после проведенного ЧКВ по схеме: аспирин 75–100 мг/сут и брилинта 180 мг/сут или клопидогрель 75 мг/сут должна проводиться в течение 12 месяцев независимо от типа имплантированного стента при отсутствии таких противопоказаний, как высокий риск кровотечений [11, 12, 13, 14, 15].

С клинической точки зрения стоит рассмотреть особые случаи, требующие изменения ДААТ или вовсе ранней ее отмены.

В случае, если предстоит ЧКВ пациентам, находящимся на ДААТ, то нагрузочная доза антиагрегантов должна быть предложена пациентам с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [16]. В ситуации плановой ЧКВ нет необходимости применения нагрузочных доз антиагрегантов пациентам, уже находящимся на ДААТ.

Сокращение длительности приема поддерживающей ДААТ можно рассматривать у пациентов с высоким риском кровотечений. После плановой ЧКВ с имплантацией СЛП и при наличии высокого риска кровотечений можно рассматривать сокращение приема ДААТ до 3-х месяцев и более, тогда как после ЧКВ по поводу ОИМ – до 6 месяцев [12, 15].

Отдельно необходимо остановиться на тактике ведения пациентов, принимающих ДААТ и которым требуется прием пероральных антикоагулянтов. Одна из основных рекомендаций для данного

контингента пациентов – избегать назначения тикагрелора, поскольку существует высокий риск больших кровотечений (по сравнению с приемом клопидогреля). У пациентов с фибрилляцией предсердий рекомендуется учитывать шкалы CHA₂DS₂-VASc (Cardiac failure, Hypertension, Age $\geq$ 75, Diabetes, Stroke-Vascular disease – шкала прогнозирования риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий) и HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal / liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs / alcohol – шкала прогнозирования риска больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий) для подбора оптимальной антиагрегантной терапии.

В исследовании ATLAS ACS 2 – TIMI 51 оценивалось добавление ривароксабана (в дозе 5 мг дважды в день) к ДААТ у пациентов с ОКС. Однако исследование было остановлено в связи со значительным повышением риска больших кровотечений, несмотря на некоторое снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [17]. Исследователи предполагают, что прием ривароксабана в более низкой дозе (2,5 мг дважды в день) должен подтвердить его преимущества только перед ДААТ в виде снижения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий без увеличения риска больших кровотечений и может рассматриваться у пациентов, находящихся на ДААТ после ОКС. Требуется проведение дополнительных исследований для изменения существующих рекомендаций в отношении добавления пероральных антикоагулянтов к ДААТ у пациентов, подвергшихся ЧКВ. В настоящее время оно должно быть использовано строго для ограниченного контингента пациентов (механические клапаны, ТЭЛА или тромбоз глубоких вен в анамнезе, мерцательная аритмия с риском по CHA₂DS₂-Vasc $\geq$ 2) ввиду более высокого риска больших кровотечений. При этом должны быть подобраны минимальные дозы антикоагулянтов для

поддержания МНО в пределах 2,0–2,5 (в случае использования антагонистов витамина К) или минимально рекомендуемые (в случае не витамин К-зависимых антикоагулянтов). В зависимости от типа имплантированного стента и клинического случая длительность приема аспирина и клопидогреля также должна быть определена минимально возможной. Отказ от аспирина и применение клопидогреля в сочетании с пероральными антикоагулянтами можно рассматривать у ограниченного контингента пациентов с высоким риском кровотечений.

В ситуациях, когда пациентам, находящимся на ДААТ, требуется проведение оперативного вмешательства, следует принимать во внимание степень экстренности операции и возможные риски тромботических и геморрагических осложнений. На основании этих данных принимают решение о необходимости изменения или отмены ДААТ, а также о возможности выполнения отсроченного оперативного вмешательства либо проведения операции, не прекращая ДААТ, либо только оставляя аспирин. Если это возможно, оперативное вмешательство следует отсрочить на один месяц после имплантации СБЛП и на 6 месяцев после имплантации СЛП. Однако если принято решение о выполнении оперативного вмешательства и прерывании ДААТ, то, согласно рекомендациям, клопидогрель и тикагрелор необходимо отменять за 5 суток до операции, аспирин – за 5–7 суток. При возможности в послеоперационном периоде требуется раннее (в течение 24 часов после операции) возобновление ДААТ. При высоком риске тромботических осложнений возможно использование в/в ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов или кангрелора как мост-терапии перед оперативным вмешательством. Однако отсутствие проведенных крупных рандомизированных исследований по этому вопросу не позволяет рекомендовать данную тактику в качестве рутинной практики.

Распространенным в практике является заблуждение о возможном использовании нефракционированного гепарина (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как мост-терапии у пациентов, требующих отмены ДААТ в связи с предстоящим оперативным вмешательством. Как показано в ряде исследований, в том числе в исследовании J. P. Collet и соавт., замена ДААТ на терапию НФГ или НМГ была связана со значительным увеличением числа ишемических событий, в том числе тромбоза стента. Данная позиция отражена в рекомендациях ЕОК, согласно которым замена ДААТ на НФГ или НМГ не приветствуется [11, 18].

Вывод

В задачу врача-кардиолога (как стационарного звена, так и амбулаторного) входит знание и соблюдение международных и национальных рекомендаций, в том числе касающихся вопроса применения антиагрегантной терапии у пациентов после ЧКВ. Это позволяет в значительной степени снизить риски тромбоза стента и, следовательно, предотвратить фатальные осложнения.

Список литературы

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – Приложение 2.
2. Фармакология. В 2 т. / С. А. Крыжановский. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – Т. 2. – 171 с.
3. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1982. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014.
4. *Maffrand J.-P., Chimie C. R.* The story of clopidogrel and its predecessor, ticlopidine: Could these major antiplatelet and antithrombotic drugs be discovered and developed today? 2012. 15. 737–743.
5. *Barry S., Collier M. D.* Blockade of Platelet GPIIb/IIIa Receptors as an Antithrombotic // *Strategy Circulation*. 1995; 92: 2373–2380.
6. *Serruys P. W., Strauss B. H., Beatt K. J. et al.* Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent // *N. Engl. J. Med.* 1991. 324(1), 13–17.
7. *de Feyter P. J., DeScheerder I., van den Brand M. et al.* Emergency stenting for refractory acute coronary artery occlusion during coronary angioplasty // *Am. J. Cardiol.* 1990. 66 (15), 1147–1150.
8. *Dr Shamir R., Mehta M. D et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *The Lancet*. Volume. 2001. 358, №. 9281, p. 527–533, 18 August.
9. *Панченко Е. П. и соавт.* Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), Приложение 6.
10. *Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al.* 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention // *J. Am Coll. Cardiol.* 2011; 58(24): e44 – e122. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
11. *Stephan Windecker, Philippe Kolh et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *European. Heart. Journal*. 2014, doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
12. *Levine G. N., Bates E. R., Bittl J. A., Brindis R. G., Fihn S. D., Fleisher L. A., Granger C. B., Lange R. A., Mack M. J., Mauri L., Mehran R., Mukherjee D., Newby L. K., O’Gara P. T., Sabatine M. S., Smith P. K., Smith Jr. S. C.* 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease // *Journal of the American College of Cardiology*. 2016, doi: 10.1016/j.jacc. 2016.03.513.
13. *Marco Roffi, Carlo Patrono et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2015, doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
14. *Amsterdam E. A., Wenger N. K., Brindis R. G. et al.* 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am Coll. Cardiol.* 2014; 64 (24): e139 – e228. doi:10.1016/j.jacc. 2014.09.017.
15. *O’Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D. et al.* 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am Coll. Cardiol.* 2013, doi:10.1016/j.jacc. 2012.11.019.

16. *David O. Williams, M. D.; J. Dawn Abbott, M. D.* Clopidogrel reloading in patients undergoing percutaneous coronary intervention on chronic clopidogrel therapy: results of the ARMYDA-4 RELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial // *Eur. Heart. J.* 2010; 31:1337–1343.
17. *Mega, Jessica L.; Braunwald, Eugene; Wiviott, Stephen D; Bassand, Jean-Pierre; Bhatt, Deepak L; Bode, Christoph; Burton, Paul; Cohen, Marc; Cook-Bruns, Nancy; Fox, Keith A. A.; Goto, Shinya; Murphy, Sabina A.; Plotnikov, Alexei N.; Schneider, David; Sun, Xiang; Verheugt, Freek W. A.; Gibson C. Michael* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators // *In: The New England Journal of Medicine.* 2012, Vol. 366, No. 1, p. 9–19.
18. *Collet J. P., Himbet F., Steg P. G.* Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients // *Int. J. Cardiol.* 2000;76(2–3): 257–258.