



Опыт применения методики двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца

БАЛАШОВ Е.В., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы (svtmg@rus-nh.ru)¹
КОЗОВОЙ М.Я., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы¹
ВАЛУЕВ В.Е., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы (vvaluev@mail.ru)¹
КРАСНИКОВА О.В. (ok140175@mail.ru)¹
МИШАГИНА Н.В. (Mishagina.n@mail.ru)¹
ВОЙТЕНКО А.Г., капитан медицинской службы (voitenko@ro.ru)²

¹Филиал № 3 Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко, г. Балашиха, Московская область; ²Филиал № 4 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А.Вишневого, г. Краснознаменск, Московская область

Тромбообразование при коронарной болезни сердца представляет собой один из самых серьезных вызовов для клиницистов. По данным исследований, именно антитромбоцитарные препараты наряду с другими средствами существенно влияют на частоту развития и исходы острых сосудистых ситуаций, улучшают качество и продолжительность жизни пациентов. Изученный опыт применения методики «двойной антитромбоцитарной терапии» у 36 пациентов с ишемической болезнью сердца при различных клинических обстоятельствах показывает ее эффективность и безопасность.

К л ю ч е в ы е с л о в а: острый коронарный синдром, аспирин, ишемическая болезнь сердца, коронарные стенты, двойная антитромбоцитарная терапия, стабильная ишемическая болезнь сердца.

Balashov E.V., Kozovoi M.Ya., Valuev V.E., Krasnikova O.V., Mishagina N.V., Voitenko A.G. – Experience in applying double anti-platelet therapy in ischemic heart disease. Thrombus formation in coronary heart disease is one of the most serious challenges for clinicians. According to research, it is a combination of antiplatelet drugs and other drugs that significantly affect the incidence and outcomes of acute vascular situations, improve the quality and life expectancy of patients. The experience of using the «double antiplatelet therapy» technique in 36 patients with coronary heart disease in various clinical circumstances shows its effectiveness and safety.

К е у о р д с: acute coronary syndrome, aspirin, coronary heart disease, coronary stents, double antiplatelet therapy, stable ischemic heart disease.

Высокая смертность от *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ) остается нерешенной проблемой уже не одно десятилетие. Признание атеротромбоза основной патогенеза большинства ССЗ, новое понимание роли молекулярных механизмов тромбообразования в возникновении сосудистых катастроф сделало *антитромбоцитарные препараты* (АТП) основой лечения всей сердечно-сосудистой патологии [1]. По данным крупных многоцентровых исследований, именно АТП наряду с гиполипидемическими средствами существенно влияют на частоту развития и исходы острых сосудистых ситуаций, улучшают качество и продолжительность жизни пациентов.

Известно, что открытие роли тромбоцитов в тромбообразовании, в т. ч. и

внутрикоронарном, взаимосвязано с открытием значения первого антиагреганта – *ацетилсалициловой кислоты* (АСК), или аспирина, для лечения острой сосудистой патологии.

Количество исследований, посвященных оценке эффективности АТП, довольно велико, и основная их задача – вывести «золотой стандарт» антитромбоцитарной терапии и добиться максимального эффекта в предотвращении атеротромбоза при минимальном риске развития кровотечений.

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии различных *сердечно-сосудистых осложнений* (ССО). В патогенезе нарушений кровоснабжения органов и тканей – ишемическая болезнь сердца, *инфаркт миокарда* (ИМ), ишемический



мозговой инсульт, гангрена конечностей, перемежающаяся хромота — значительное место занимают воспалительные и атеросклеротические повреждения сосудов с нарушением целостности интимы, замедление кровотока, дисбаланс свертывающей и противосвертывающей системы, нарушение реологических параметров крови.

В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: стадия активации; стадия секреции — высвобождение активных биологических веществ — тромбоксаны, *аденозиндифосфат* (АДФ), серотонин; стадия агрегации; стадия адгезии. Эти процессы (макро- и микро-тромбообразование) особенно бурно проявляются при дестабилизации коронарного кровотока — остром коронарном синдроме, ИМ. В основе макро- и микро-тромбообразования лежат механизмы, стимулирующие агрегационную активность тромбоцитов и эритроцитов — наличие ускоренного, турбулентного тока крови в суженном атеросклеротической бляшкой участке сосуда, что способствует повреждению эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и «обнажению» коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов.

Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в частности с главным стимулятором адгезии — коллагеном, образуют отростки с образованием тромбоцитарных конгломератов (агрегация) и приклеиваются (адгезия) на этих участках, образуя тромб. Таким образом, активация тромбоцитов — ключевой момент в патогенезе ССО, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды), поэтому антитромбоцитарная терапия является патогенетически обоснованной [4, 5].

В настоящее время выделяют следующие группы антитромбоцитарных препаратов, в основе разделения которых лежат принципы доказательной медицины, использующие понятия эффективности и наличие побочных эффектов. **Первая группа** антитромбоцитарных препаратов, применение которых не рекомендуется для практической кардио-

логии вследствие отсутствия доказательной основы преимуществ перед АСК, неэффективности и потенциальной опасности: сульфинпиразон, дипиридамол, простациклин, блокаторы синтетазы тромбоксана А₂, антагонисты рецепторов тромбоксана А₂, ингибиторы IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов для приема внутрь.

Вторая группа, составляющая основу современной антитромбоцитарной терапии, — аспирин — эффективный антитромботический препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана А₂ — индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора.

Третья группа — тенопиридины — клопидогрель. Его механизм действия связан с селективным ингибированием пуриновых рецепторов класса P2Y₁₂ к АДФ и, как следствие, АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов [1, 3, 7]. Прасугрел — новый и более мощный тенопиридин. Прасугрел, как и клопидогрель, является пролекарством, которое, чтобы приобрести антитромбоцитарную активность, требует превращения в активный метаболит. В изучаемых в настоящее время дозах прасугрел ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцируемую АДФ быстрее, более стабильно (воспроизводимо) и в большей степени, чем стандартные и даже более высокие дозы клопидогреля. В России пока не зарегистрирован.

Тикагрелор — прямой селективный и обратимый антагонист P2Y₁₂-рецептора к АДФ, предотвращает АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов.

За основу методики была приняты обновленные рекомендации по длительности «двойной антитромбоцитарной терапии» (ДАТ) у больных коронарной болезнью сердца, выпущенные в совместном докладе комитета Американской коллегии кардиологии и Американской ассоциации сердца в 2016 г. [4].

Цель исследования

Оценить применение указанной выше методики у лиц, нуждающихся в проведении ДАТ, помочь клиницисту более точ-



но определить показания для анти тромботической терапии, оценить срок назначения, пользу/риск продления или укорочения ДАТ, определить сроки ДАТ в различных клинических ситуациях: стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый коронарный синдром (ОКС), чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование, а также при высоких рисках геморрагических осложнений, оперативных вмешательствах.

Материал и методы

В кардиологическом отделении госпиталя в течение года наблюдались 36 пациентов, нуждающихся в приеме ДАТ. Из них 16 пациентов лечились в связи с нестабильной стенокардией, 12 – после стентирования стентами с лекарственным покрытием, 3 – с инфарктом мио-

карда, 5 – после планового коронарного шунтирования.

Больные для проведения терапии ДАТ были отобраны в соответствии с четкими показаниями. При этом пациенты с коронарной болезнью сердца, которым показана ДАТ, составили следующие группы.

1. Пациенты с острыми коронарными синдромами (ОКСпСТ и ОКСбпСТ): те, кого лечили консервативно без реперфузионной терапии и инвазивных вмешательств; больные с инфарктом миокарда (ИМпСТ) после фибринолитической терапии; больным после первичного стентирования с применением коронарных стентов (голометаллических, стентов с лекарственным покрытием) при ОКС; больные после срочного коронарного шунтирования при ОКС.

Таблица 1

Клинические и манипуляционные факторы риска, ассоциированные с повышенным ишемическим риском или риском кровотечения [8]

Увеличивают риск ишемических осложнений / тромбоза стента (у их носителей может быть полезно продлить ДАТ)	Увеличивают риск кровотечений (их носители могут иметь преимущества более короткого курса ДАТ)
Увеличивают риск ишемических событий – пожилой возраст – ОКС – множественные предшествующие ИМ – тяжелая ИБС* – сахарный диабет – хроническая болезнь почек Увеличивают риск тромбоза стента – ОКС – сахарный диабет – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% – стент с лекарственным покрытием 1-го поколения – недостаточный размер стента – недораскрытие стента – малый диаметр стента – большая длина стента – бифуркационные стенты – рестеноз в стенте	– кровотечение в анамнезе – терапия оральными антикоагулянтами – женский пол – пожилой возраст – низкая масса тела – хроническая болезнь почек – сахарный диабет – анемия – постоянный прием стероидов или нестероидных противовоспалительных средств

Примечание. *В 3 и более коронарных артериях стенозы $\geq 70\%$.



2. Пациенты, которым проведена реваскуляризация миокарда при стабильной ИБС: стентирование с применением коронарных стентов (голометаллических, стентов с лекарственным покрытием), те, кому проведено коронарное шунтирование.

Предложенный пошаговый алгоритм лечения включал следующие мероприятия.

Шаг 1. План обследования перед определением показаний для продления ДАТ: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (определение печеночной функции – АЛАТ, билирубин, альбумин, протромбин), оценка функции почек (*скорость клубочковой фильтрации* – СКФ), кал на скрытую кровь, УЗИ почек, фиброгастродуоденоскопия.

В дальнейшем пошаговый алгоритм использовался для выбора и оценки сроков лечения в зависимости от клинических обстоятельств.

Шаг 2. Продление ДАТ должно быть взвешено (успех/риск), также необходимо учитывать согласие и комплайнс пациента. Предоставить пациенту полную информацию о терапии, получить информированное согласие.

У отдельных больных могут быть факторы, увеличивающие как ишемический риск, так и риск кровотечений, а некоторые факторы связаны с повышением обоих рисков, что затрудняет оценку соотношения польза/риск длительной ДАТ (табл. 1).

Используемая шкала оценки риска («DAPT score», табл. 2) целесообразна для принятия решений о необходимости продолжения ДАТ у пациентов после имплантации коронарного стента. Анализ данных показал, что у пациентов, в течение

1 года получавших ДАТ без значительных геморрагических осложнений или ишемических событий, индекс DAPT score составлял ≥ 2 . И наоборот, у пациентов с низким индексом DAPT score (< 2) повышен риск геморрагических осложнений без уменьшения ишемических событий.

Значение индекса ≥ 2 говорит о возможном преимуществе от продления ДАТ. Значение индекса < 2 говорит о нецелесообразности продления ДАТ [8].

Шаг 3. В ходе лечения периодически оценивать пользу/риск продленной ДАТ (не реже 1 раза в 3 мес). Каждые 3 мес на амбулаторном этапе: проведение исследований функции почек, печени, оценки симптомов возможных желудочно-кишечных кровотечений, исследование клинических анализов с последующей переоценкой успеха/риска двойной антитромбоцитарной терапии. Целесообразно внесение перечня исследований в выписной эпикриз.

Для определения показаний к продлению ДАТ следует провести стратификацию факторов риска ишемических осложнений и риска кровотечений.

В качестве шкалы подсчета баллов риска кровотечения для количественной

Таблица 2

**Шкала «DAPT score»
для оценки риска/пользы продления ДАТ**

Признак	Баллы
Возраст ≥ 75 лет	-2
Возраст от 65 до < 75 лет	-1
Возраст < 65 лет	0
Курение в настоящий момент	1
Сахарный диабет	1
ИМ на момент оценки риска	1
Предшествующий ИМ и/или ЧКВ в анамнезе	1
Диаметр стента < 3 мм	1
Стент, покрытый паклитакселом	1
Застойная сердечная недостаточность или ФВ ЛЖ $< 30\%$	2
ЧКВ венозного шунта	2



**Шкала HAS-BLED – расчет риска кровотечений на фоне
анти тромботической терапии [11, 12]**

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт. ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсАТ/АлАТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т. ч. анемия)	1
Лабильное международное нормализованное отношение (МНО) (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные средства)	1

оценки риска кровотечения была применена шкала HAS-BLED, табл. 3. Ее эффективность неоспорима по количеству рекомендаций [11, 12].

Риск кровотечений высокий при сумме баллов ≥ 3 .

Противопоказания к двойной анти-тромбоцитарной терапии

Абсолютные: повышенная чувствительность к препаратам, продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение, тяжелое поражение печени, сопровождающееся печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью), тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин); геморрагический инсульт, при продолжающемся интракраниальном кровотечении, давностью менее 7 дней; беременность и грудное вскармливание; аллергические заболевания верхних дыхательных путей (атопическая астма, ринит, полипоз); одновременное применение метотрексата в повышенных дозах.

Относительные: умеренная печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлда–Пью), умеренная почечная не-

достаточность (СКФ 30–60 мл/мин), прием совместно с препаратами, ассоциированными также с повышенным риском кровотечения.

Общий алгоритм сроков ДАТ при ИБС

Коррекция сроков ДАТ в отдельных клинических случаях. Снижение продолжительности ДАТ меньше стандартных рекомендованных сроков показано только при высоком риске геморрагических осложнений (прием пероральных антикоагулянтов, значимое кровотечение на фоне лечения ДАТ, высокий риск кровотечений при оценке по шкале HAS-BLED, планируемые хирургические вмешательства).

В случае ОКС целесообразна отмена ДАТ через 6 мес (при медикаментозной терапии, при тромболитической терапии и также после ЧКВ).

В случае ЧКВ со стентированием стентом с лекарственным покрытием 2-го поколения при стабильной ИБС (эверолимус-, зотаролимус-покрытые стенты) целесообразна отмена ДАТ через 3 мес.



Результаты и обсуждение

В соответствии с вышеизложенной методикой все пациенты получали ДАТ в варианте: аспирин 100 мг + клопидогрель 75 мг. У одного больного фиксировалось кровотечение из геморроидальных вен, но лишь анамнестически, в ходе стационарного лечения осложнений в виде кровотечения не было.

Известно, что пациентам с фибрилляцией предсердий показана оптимальная гипокоагуляция. Для этого используются антагонисты витамина К или новые оральные антикоагулянты [2, 6, 10]. Поэтому два пациента получали тройную терапию по причине сопутствующей фибрилляции предсердий. Сроки применения «тройной терапии» укорачивались и спустя месяц использования рекомендовался переход на вариант: клопидогрель + пероральный антикоагулянт у пациентов высокого риска кровотечений (HAS-BLED >3 баллов).

Каждые 3 мес на амбулаторном этапе требуется проведение исследований функции почек, печени, оценка симптомов возможных желудочно-кишечных кровотечений, исследование клинических анализов с последующей переоценкой успеха/риска ДАТ [6, 9]. Целесообразно внесение необходимого перечня исследований в выписной эпикриз.

В ходе применения пошагового алгоритма ДАТ у больных с различными формами ИБС не наблюдалось клинически значимых осложнений: рестенозы стентов, кровотечения.

Заключение

Изученный опыт применения методики «двойной антитромбоцитарной терапии» на примере пациентов с ишемической болезнью сердца, которые проходили стационарное обследование и лечение при различных клинических обстоятельствах, показывает ее эффективность и безопасность.

Литература

1. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента *ST* на ЭКГ. Всероссийское научное общество кардиологов. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 8, № 5. – Приложение 1.
2. *Стеклов В.И.* Оценка факторов риска развития фибрилляции предсердий у больных с типичным трепетанием предсердий после радиочастотной абляции кавотрикуспидального перешейка // Воен.-мед. журн. – 2013. – Т. 334, № 2. – С. 30–37.
3. *Шилов А.М.* Двухкомпонентная (АСК+клопидогрель) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первичного звена // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 20. – С. 1070–1075.
4. *Fihn S.D., Blankenship J.C., Alexander K.P.* et al. 2014. ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 1749–1767.
5. *Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L.* et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 652–735.
6. *January C.T., Wann L.S., Alpert J.S.* et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the manage-

ment of patients with atrial fibrillation // *JACC* – 2014. – Vol. 64. – P. 2246–2280.

7. *Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C.* et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. 574–651.

8. *Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A.* et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 123–155.

9. *Loewen P., Dahri K.* Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules // *Ann. Hematol.* – 2011. – Vol. 90. – P. 1191–200.

10. *Mason P.K., Lake D.E., Marco J.P.* et al. Impact of the CHA2DS2-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation // *Am. J. Med.* – 2012. – Vol. 125. – P. 603–606.

11. *O’Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D.* et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 362–425.

12. *Olesen J.B., Torp-Pedersen C., Hansen M.L.* et al. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0–1: a nationwide cohort study // *Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 107. – P. 1172–1179.