

Антитромботическая терапия после обострения ишемической болезни сердца: общие подходы и возможности индивидуализировать лечение

 И.С. Явелов

*НИИ физико-химической медицины
Министерства здравоохранения и социального развития России*

Рассматриваются подходы к длительной вторичной профилактике коронарных осложнений после обострения ишемической болезни сердца, а также к предупреждению неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием каротидного и периферического атеросклероза: монотерапия антагонистами витамина К, различные сочетания антагонистов витамина К, ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, алгоритм выбора антитромботических препаратов, предупреждение тромбоза стента после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, обострение, коронарные осложнения, стентирование, антитромботическая терапия, вторичная профилактика.

Риск неблагоприятного исхода после перенесенного обострения **ишемической болезни сердца (ИБС)** — нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда — остается высоким даже при адекватном лечении заболевания. Поэтому есть необходимость в длительной вторичной профилактике, одним из компонентов которой является использование препаратов, препятствующих тромбообразованию в артериальном сосудистом русле. Кроме того, поскольку атеросклероз как источник тромботических осложнений является генерализованным заболеванием, клинические проявления поражения одного сосудистого бассейна указывают на повышенную вероятность тромбоза в другом сосудистом бассейне. Поэтому больные с клинически выраженным коронарным атеросклерозом, перенесшие обострение ИБС, нуждаются не только во вторичной профилактике коро-

нарных осложнений, но и в предупреждении неблагоприятных исходов, связанных с прогрессированием каротидного и периферического атеросклероза.

После обострения ИБС установлена целесообразность двойной антитромботической терапии — сочетания **ацетилсалициловой кислоты (АСК)** и **клопидогрела**. Рекомендуемая длительность применения клопидогрела после острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, когда в ранние сроки не было признаков стойкой окклюзии коронарной артерии тромбом) составляет 1 год, после коронарного стентирования при обострении ИБС — как минимум 1 год. У больных, перенесших инфаркт миокарда с признаками стойкой тромботической окклюзии коронарной артерии (стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ), которым не проводилось коронарное стентирование, изученная длительность использования клопидогрела составляет 28 дней, од-

Контактная информация: Явелов Игорь Семенович, yavelov@yahoo.com

нако и в этих случаях возможно продление терапии вплоть до 1 года. Преждевременное прекращение приема клопидогрела с переходом на монотерапию АСК может способствовать реактивации заболевания и увеличению частоты коронарных осложнений в ближайшие 3 мес.

Вместе с тем ряд больных нуждаются в длительном (часто пожизненном) использовании антикоагулянтов, это пациенты:

- с имплантированными механическими протезами клапанов сердца;
- с биологическими протезами клапанов сердца в случае, когда имеются дополнительные факторы риска тромбоэмболических осложнений (например, фибрилляция предсердий);
- с фибрилляцией предсердий (постоянной, персистирующей или пароксизмальной), имеющие факторы риска возникновения тромбоэмболических осложнений;
- недавно перенесшие тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии.

В этих случаях широко распространенные антикоагулянты для парентерального введения (препараты гепарина) неудобны и используются достаточно редко (например, при беременности), а первостепенное значение имеют лекарственные средства для приема внутрь — **антагонисты витамина К** (АВК). У этих особых категорий больных отмена АВК неприемлема, поскольку профилактическая эффективность монотерапии АСК и ее сочетания с клопидогрелом либо не изучена, либо заметно меньше, чем у антикоагулянтов.

Монотерапия АВК

В 1999 г. был проведен метаанализ 31 рандомизированного исследования, в которых у больных ИБС использовались АВК на протяжении как минимум 3 мес. В 4 исследованиях ($n = 1365$), где целевые значения международного нормализован-

ного отношения (МНО) составляли от 2 до 3, статистически значимого снижения смертности не отмечалось, хотя достоверно уменьшался риск возникновения инфаркта миокарда (на 52%) и инсульта (на 53%). Более высокие целевые значения МНО (2,8–4,8) применялись в 16 исследованиях, включавших в совокупности 10056 больных. Данный подход обеспечивал достоверное снижение риска смерти на 22%, риска инфаркта миокарда на 42% и риска тромбоэмболических осложнений (включая инсульт) на 63%. С другой стороны, применение АВК сопровождалось увеличением риска серьезных кровотечений в 6–8 раз. При сравнении монотерапии АВК (с целевыми значениями МНО ≥ 2) и монотерапии АСК оказалось, что эти подходы сопоставимы по эффективности, но применение АВК сопряжено с дополнительным увеличением риска серьезных кровотечений в 2,4 раза.

Вместе с тем надо учитывать, что повышенный риск серьезных кровотечений при использовании АВК по сравнению с АСК подтверждается не во всех исследованиях. В эпидемиологическом исследовании типа случай–контроль ($n = 8309$) риск кровотечения из пептической язвы при монотерапии АСК и АВК был сопоставимым и в обоих случаях увеличивался примерно в 3 раза. Очевидно, что частота геморрагических осложнений при применении АВК определяется контингентом отобранных больных и успешностью поддержания МНО в границах терапевтического диапазона.

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании ASPECT-2 сопоставляли эффективность монотерапии АВК (с целевым МНО от 3 до 4, в среднем МНО в ходе исследования составило 3,2) и АСК (80 мг/сут) у больных с недавно перенесенным инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией. По способности предотвращать неблагоприятные исходы АВК обладали преимуществом перед АСК: риск инфаркта миокарда, инсульта или

смерти за период наблюдения (медиана 1 год) при использовании АВК был ниже на 45% ($p < 0,05$), при этом частота серьезных кровотечений не увеличилась. Однако данное исследование было преждевременно остановлено после включения 999 человек из-за низкого темпа набора больных, что снижает надежность полученного результата.

Практически одновременно было выполнено рандомизированное открытое исследование WARIS II, в котором у 3630 больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, также сопоставлялись АВК (варфарин) с достаточно высокими целевыми значениями МНО (2,8–4,2, со средними значениями в ходе исследования 3,2) и АСК в суточной дозе 160 мг. В этом исследовании варфарин также оказался эффективнее АСК: в среднем за 4 года риск возникновения нелетального повторного инфаркта миокарда, эмболии в сосуды мозга или смерти был ниже на 19% ($p = 0,03$). Это преимущество было достигнуто за счет уменьшения риска повторного инфаркта миокарда (на 26%) и тромбоэмболического инсульта (на 48%), тогда как заметного различия между препаратами по влиянию на смертность не было отмечено. При использовании АВК большей была частота нелетальных серьезных кровотечений: 0,62% на 1 человеко-год терапии у принимавших варфарин и 0,17% — при использовании АСК ($p < 0,001$).

Сочетание АВК и АСК

В 2006 г. был проведен метаанализ 14 исследований, в которых у больных, перенесших обострение ИБС, использовались АВК (целевые уровни МНО 2–3) в сочетании с АСК. Суммарно в анализ было включено 25 307 пациентов, длительность наблюдения варьировала от 3 мес до 5 лет. Добавление АВК к терапии АСК обеспечивало дополнительное снижение риска смерти, нелетального инфаркта миокарда и нелетального тромбоэмболического инсульта на 27% ($p < 0,0001$). При этом отмечено досто-

верное снижение риска нелетального инфаркта миокарда (на 30%) и нелетального тромбоэмболического инсульта (на 57%), но смертность практически не изменилась. Риск возникновения серьезных кровотечений увеличился в 2,3 раза, однако польза от добавления АВК заметно превосходила риск. За счет более активного антитромботического лечения удавалось предотвратить примерно 30 серьезных тромбоэмболических осложнений на 1000 пролеченных пациентов, при этом было спровоцировано около 10 серьезных кровотечений. Увеличения риска внутричерепных кровотечений при добавлении АВК к АСК не отмечено. Согласно полученным данным, на 1000 пролеченных больных ожидается предотвращение примерно 9 тромбоэмболических инсультов ценой возникновения двух внутричерепных кровотечений.

Подходы к выбору антитромботических препаратов

Прямого сопоставления подходов, предусматривающих добавление к АСК после перенесенного обострения ИБС либо второго антиагреганта клопидогрела, либо АВК, не проводилось. Представляется, что оба подхода приводят к увеличению эффективности вторичной профилактики и позволяют уменьшить риск как коронарных, так и церебральных осложнений атеросклероза. Так, по данным исследования CURE, добавление к АСК клопидогрела на срок около 1 года способствует снижению риска сердечно-сосудистой смерти, нелетального инфаркта миокарда и инсульта на 20%, причем этот эффект достигается преимущественно за счет предотвращения инфаркта миокарда. В целом не исключено, что у больных, перенесших обострение ИБС, сочетание АСК и клопидогрела по способности предотвращать повторный инфаркт миокарда сопоставимо с сочетанием АСК и АВК (при целевых значениях МНО от 2 до 3) или с монотерапией АВК

(при целевых значениях МНО около 3). Однако при этом АВК, по-видимому, лучше предупреждают возникновение кардиоэмболического инсульта. Так, у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и дополнительными факторами риска сосудистых осложнений АВК с целевыми значениями МНО 2–3 превосходили сочетание АСК и клопидогрела по способности предупреждать артериальные тромбоэмболические осложнения.

С другой стороны, оба подхода способствуют увеличению риска серьезных кровотечений. При добавлении к АСК клопидогрела риск серьезных кровотечений возрастает в 1,38 раза ($p < 0,001$), что соответствует 10 дополнительным случаям кровотечений на 1000 пролеченных больных. При этом увеличения частоты угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений не ожидается. По имеющимся данным, монотерапия АВК с целевыми значениями МНО 2–3 по влиянию на частоту серьезных кровотечений сопоставима с сочетанием АСК и клопидогрела. При поддержании более высоких значений МНО или при использовании сочетания АСК и АВК можно ожидать дополнительного увеличения частоты серьезных кровотечений. Однако из-за отсутствия сравнительных исследований с уверенностью судить об относительной эффективности и безопасности сочетания АСК с клопидогрелом и различных подходов с применением АВК после обострения ИБС не представляется возможным.

С учетом приведенных соображений наиболее действенными способами вторичной профилактики осложнений атеросклероза после перенесенного обострения ИБС представляются сочетание АСК и клопидогрела, сочетание АСК и АВК с целевым диапазоном МНО 2–2,5, а также монотерапия АВК с целевым диапазоном МНО 2,5–3,5 (рис. 1). В широкой врачебной практике для вторичной профилактики осложнений атеросклероза после обострения ИБС обычно используют антиагреганты

Наиболее эффективно, но больше риск кровотечений
• АСК 75–100 мг/сут + + клопидогрел 75 мг/сут, или • АВК с МНО 2–2,5 + АСК 75 мг/сут, или • АВК с МНО 2,5–3,5
Менее эффективно, но меньше риск кровотечений
• АСК 75–100 мг/сут, или • клопидогрел 75 мг/сут, или • АВК с МНО 2–3

Рис. 1. Современные способы вторичной профилактики после обострения ИБС.

из-за их доступности и простоты применения. Антагонисты витамина К считаются предпочтительными в случаях, когда есть необходимость в профилактике тромбоэмболических осложнений. При высоком риске тромбоэмболических осложнений из двух близких по эффективности и безопасности режимов использования АВК (монотерапия с более высокими значениями МНО или сочетание менее выраженной антикоагуляции с невысокой дозой АСК) специалисты обычно отдают предпочтение последнему. В случаях, когда риск кровотечения неприемлемо высок, может быть оправдан отказ от дополнительной эффективности лечения в пользу его безопасности за счет выбора монотерапии АСК, монотерапии клопидогрелом или монотерапии АВК с целевыми значениями МНО от 2 до 3.

Возможный подход к выбору антитромботических препаратов у больных, перенесших обострение ИБС, представлен на рис. 2. При этом следует учитывать, что изученная длительность использования наиболее эффективных режимов вторичной про-

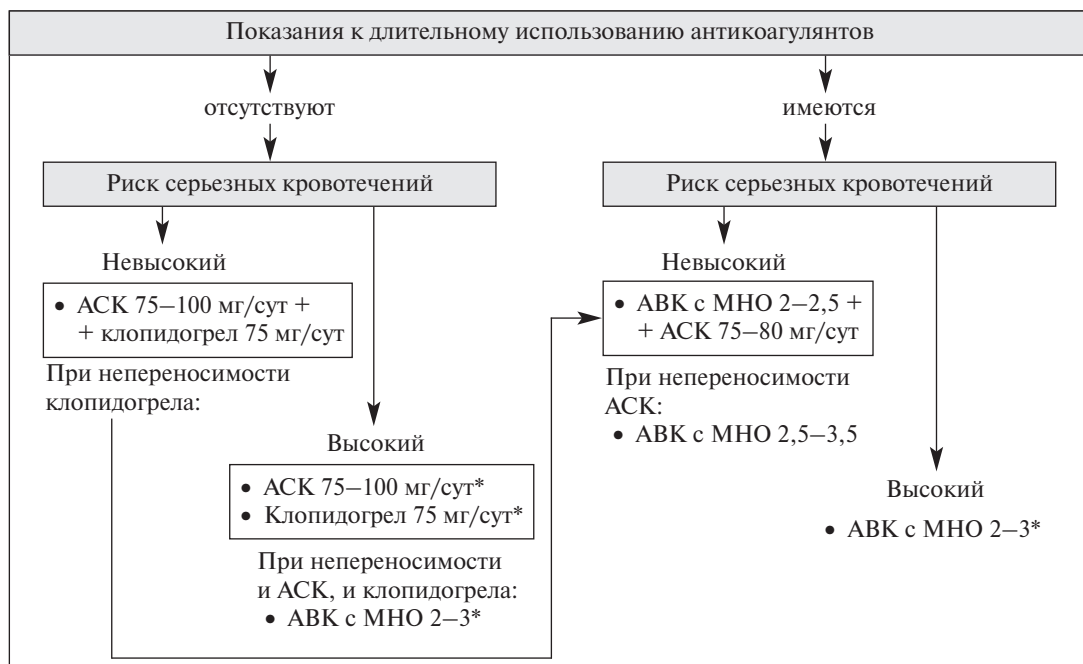


Рис. 2. Антитромботические препараты во вторичной профилактике после обострения ИБС.

* – безопаснее, но менее эффективно.

филактики ограничена и составляет 1 год для добавления к АСК клопидогрела и около 4 лет при использовании АВК с высокими целевыми значениями МНО или в сочетании с АСК. В последующем, учитывая неясность пользы от продления активной антитромботической терапии, есть основания для снижения риска кровотечений рассмотреть целесообразность перехода на монотерапию антиагрегантами или (если сохраняются показания к применению антикоагулянтов) на монотерапию АВК с целевым МНО от 2 до 3.

У некоторых больных с механическими протезами клапанов сердца целевое МНО должно быть выше (рекомендуемая величина МНО зависит от типа протеза, его локализации и наличия дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений). При чрезмерно высоком риске кровотечений, когда опасность тяжелых геморрагических осложнений у конкретного больного превосходит ожидаемую

пользу от длительной вторичной профилактики обострения ИБС, от использования антитромботических препаратов следует отказаться.

Антагонисты витамина К после коронарного стентирования

Если у больного с обострением ИБС проведено стентирование коронарных артерий, возникает необходимость в предупреждении тромбоза стента. Для этой цели применяется сочетание АСК и клопидогрела, в то время как АВК малоэффективны. Таким образом, наличие показаний к использованию антикоагулянтов диктует необходимость тройной антитромботической терапии – сочетания АСК, клопидогрела и АВК. Из-за угрозы кровотечений такое сочетание препаратов рекомендуется использовать на протяжении минимального срока, тщательно контролируя МНО и поддерживая его на нижней границе терапевтического диапазона (от 2 до 2,5, если

нет механических протезов клапанов сердца). Рекомендуют также предпочесть минимальные эффективные дозы АСК (75–80 мг/сут). Продолжительность тройной антитромботической терапии зависит от типа стента: согласно современным представлениям длительность применения клопидогрела после коронарного стентирования должна составлять не менее 1 года, а при имплантации голометаллического стента она может быть уменьшена до 2–4 нед, что считается оправданным у больных с высоким риском кровотечений.

Рекомендуемая литература

- Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Российские рекомендации // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. № 8. Прилож. 6. С. 1–20.
- 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. V. 52. P. e1–142.
- 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2009. V. 120. P. 2271–2306.
- ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 7. P. e1–157.
- Anand S.S., Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. A meta-analysis // JAMA. 1999. V. 282. P. 2058–2067.
- Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G.L., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients // Eur. Heart J. 2006. V. 27. P. 519–526.
- Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008. V. 133. Suppl. 6. P. 776S–814S.
- Chan M.Y., Sun J.L., Newby L.K. et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction // Circulation. 2009. V. 119. № 24. P. 3110–3117.
- Healey J., Hart R.G., Pogue J. et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W) // Stroke. 2008. V. 39. № 5. P. 1482–1486.
- Ho P.M., Peterson E.D., Wang L. et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome // JAMA. 2008. V. 299. P. 532–539.
- Lip G.Y.H., Huber K., Andreotti F. et al.; European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting // Thromb. Haemost. 2010. V. 103. № 1. P. 13–28.
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology; Bassand J.P., Hamm C.W., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. 2007. V. 28. № 13. P. 1598–1660.
- Steg P.G., Bhatt D.L., Wilson P.W. et al.; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis // JAMA. 2007. V. 297. P. 1197–1206.

Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2008. V. 29. P. 2909–2945.

van Es R.F., Jonker J.J.C., Verheugt F.W.A. et al.; Antithrombotics in the Secondary Prevention of

Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial // Lancet. 2002. V. 360. P. 109–113.

Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 494–502.

Antithrombotic Treatment after Exacerbation of Coronary Heart Disease: Common Principles and Possibilities of Treatment Individualization

I.S. Yavelov

Common principles of prolonged secondary prophylaxis of complications after exacerbation of ischemic heart disease are reviewed, along with preventive measures against unfavourable outcomes of progression of carotid and peripheral atherosclerosis: monotherapy with vitamin K antagonists, various combinations of vitamin K antagonists with acetylsalicylic acid and clopidogrel, selection of antithrombotic treatment, prevention of in-stent thrombosis after coronary stenting.

Key words: ischemic heart disease, exacerbation, coronary complications, stenting, antithrombotic therapy, secondary prophylaxis.



**Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” –
периодическое учебное издание РГМУ**

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов
и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832.