ZU_2012_ ardio_6.qxd 28.12.2012 20:58 Page 40

В.И. Волков, д.м.н., профессор, **О.Е. Запровальная,** к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Двойная антитромбоцитарная терапия: когда и как назначать, прерывать и возобновлять

В.И. Волков

Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что использование антитромбоцитарных препаратов при различных проявлениях атеросклероза способствует существенному уменьшению риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Основанием для подобного утверждения являются результаты многочисленных рандомизированных исследований с участием сотен тысяч больных, в которых была продемонстрирована эффективность антитромбоцитарных средств при лечении инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной и стабильной стенокардии, инсульта и других клинических проявлений атеросклероза.

Антитромбоцитарная терапия длительное время была представлена только одним антиагрегантом – ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая и сегодня является наиболее популярным антитромбоцитарным препаратом во всем мире. АСК широко применяется для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, зарекомендовав себя как эффективный и доступный препарат, оказывающий существенное влияние на заболеваемость и смертность кардиологических больных.

Другие антитромбоцитарные агенты до недавних пор рассматривались только как средства, показанные при непереносимости АСК. Однако **исследования последнего десятилетия подтвердили необходимость в определенных клинических ситуациях комбинированного применения нескольких антиагрегантов для получения необходимого антитромбоцитарного эффекта.** Благодаря разным точкам приложения и механизмам действия антиагрегантов их сочетанное назначение способствует достижению более быстрого и выраженного торможения агрегации тромбоцитов, при этом дозы действующих веществ могут быть уменьшены, что улучшает профиль безопасности используемой комбинации. Особенно важным это представляется в связи с широко обсуждаемой проблемой резистентности к антитромбоцитарным препаратам: **до 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся терапии АСК.** Это дополнительно указывает на то, что антитромбоцитарная терапия не может ограничиваться только применением АСК, и при ее проведении следует учитывать и другие механизмы активации тромбоцитов.

Существуют определенные клинические ситуации, характеризующиеся высоким риском тромботических осложнений и требующие использования комбинации антитромбоцитарных препаратов, при этом наибольшую доказательную базу имеет комбинация АСК и препаратов группы антагонистов рецепторов тромбоцитов P2Y12 (клопидогрель, тикагрелор, прасугрель и др.). Такая комбинация оказалась особенно эффективной у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), а также у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Среди всех возможных вариантов в клинической практике широко используют комбинацию АСК и клопидогреля как наиболее изученную и доступную. Применение именно этой комбинации обозначается термином «двойная антитромбоцитарная терапия», которая сегодня составляет основу лечения больных с ОКС и лиц, подвергающихся ЧКВ.

Результаты анализа базы данных EMBASE, MEDLINE и Кокрановской библиотеки, проведенного учеными Калифорнийского университета, подтвердили место клопидогреля в лечении атеротромботических и сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Для более полного понимания принципов комбинирования антитромбоцитарных препаратов целесообразно рассмотреть их воздействие на пути образования основных агрегирующих факторов.

Классификация и механизмы действия основных антиагрегантов

В настоящее время известно более 30 препаратов, тем или иным образом влияющих на активность тромбоцитарного гемостаза (табл. 2), из них с этой целью в клинической практике применяют не более пяти.

Механизмы действия основных антиагрегантов

Ацетилсалициловая кислота

АСК вызывает постоянный функциональный дефект тромбоцитов, который проявляется увеличением времени свертываемости. Это происходит в первую очередь путем необратимой инактивации ключевого фермента в метаболизме арахидоновой кислоты тромбоцитов посредством ацетилирования критического остатка серина вблизи его каталитических центров. Этот фермент (ЦОГ-1) отвечает за образование простагландина Н2 (ПГН2), предшественника тромбоксана А2 (ТХА2). Нелинейная взаимосвязь между инактивацией тромбоцитарной ЦОГ-1 и ингибированием ТХА2-зависимой функции тромбоцитов при низкой дозе АСК имеет важные последствия:

- существенное сокращение торможения тромбоцитов наблюдается уже при немаксимальной инактивации ЦОГ-1;
- восстановление функции тромбоцитов происходит непропорционально быстро, в течение 3-4 дней после отмены препарата;
- прием традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов не обеспечивает необходимое полное и стойкое торможение тромбоцитов ЦОГ-1 при сохранении ЦОГ-2-зависимой кардиотоксичности.

Более того, АСК ингибирует ТХА2-зависимую функцию тромбоцитов и почти не влияет на другие тромбоцитарные пути (АДФ-P2Y12, PAR-1), что является основанием для назначения двойной или тройной антитромбоцитарной терапии у пациентов высокого риска.

Согласно результатам клинических испытаний, АСК рекомендована в дозе 75-100 мг/сут для долгосрочной профилактики серьезных сосудистых событий у пациентов высокого риска, в том числе с ОКС и после ЧКВ. В ситуациях, когда требуется немедленный антитромботический эффект (например, при ОКС или остром ишемическом инсульте), нагрузочная доза АСК составляет 160-300 мг и должна быть назначена в целях обеспечения полного подавления ТХА2-зависимой агрегации тромбоцитов.

Антагонист рецепторов P2Y12 клопидогрель

Клопидогрель выборочно ингибирует вызванную АДФ агрегацию тромбоцитов без прямого воздействия на метаболизм арахидоновой кислоты. Препарат также может ингибировать агрегацию тромбоцитов, обусловленную коллагеном и тромбином, но этот эффект устраняется при увеличении концентрации агониста. Клопидогрель селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с его рецепторами на поверхности тромбоцитов, блокирует активацию тромбоцитов и подавляет их агрегацию.

Через 2 ч после приема внутрь разовой дозы клопидогреля наблюдается статистически значимое и зависящее от дозы торможение агрегации тромбоцитов (угнетение агрегации на 40%). Максимальный эффект (60% подавление агрегации) отмечается на 4-7-е сутки постоянного приема поддерживающей дозы препарата и сохраняется на протяжении 7-10 дней. При повторном применении эффект усиливается, стабильное состояние достигается через 3-7 дней лечения (до 60% ингибирования). Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню по мере обновления тромбоцитов, что в среднем составляет 7 дней после прекращения использования клопидогреля. После приема внутрь в дозе 75 мг препарат быстро всасывается в

Таблица 1. Основные результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных сравнению двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрель + АСК) с монотерапией АСК (по S. Eshaghian et al., 2007)

Исследования	Количество пациентов	Особенности популяции пациентов	Первичная конечная точка	Частота развития первичной конечной точки в группе, %		Отношение рисков (95% доверительный интервал)
				Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + клопидогрель)	Контроль (АСК)	
CURE	12 562	Нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или инсульт (12 мес)	9,3	11,4	0,80 (0,72-0,90)
CREDO	2 116	Запланированное ЧКВ	Смерть, ИМ или инсульт (12 мес)	8,4	11,5	0,77 (0,56-0,96)
CHARISMA	15 603	Наличие сердечно-сосудистой патологии или факторов риска	Кардиоваскулярная смерть, ИМ или инсульт (28 мес)	6,8	7,3	0,93 (0,83-1,05)
CLARITY-TIMI 28	3 491	Тромболизис по поводу ИМ с подъемом сегмента ST	Смерть, ИМ или окклюзия инфарктзависимой артерии (8 сут)	14,9	21,7	0,64 (0,53-0,76)
COMMIT/CCS 2	45 852	Тромболизис по поводу ИМ с подъемом сегмента ST	Смерть, ИМ или инсульт (28 сут)	9,2	10,1	0,91 (0,86-0,97)

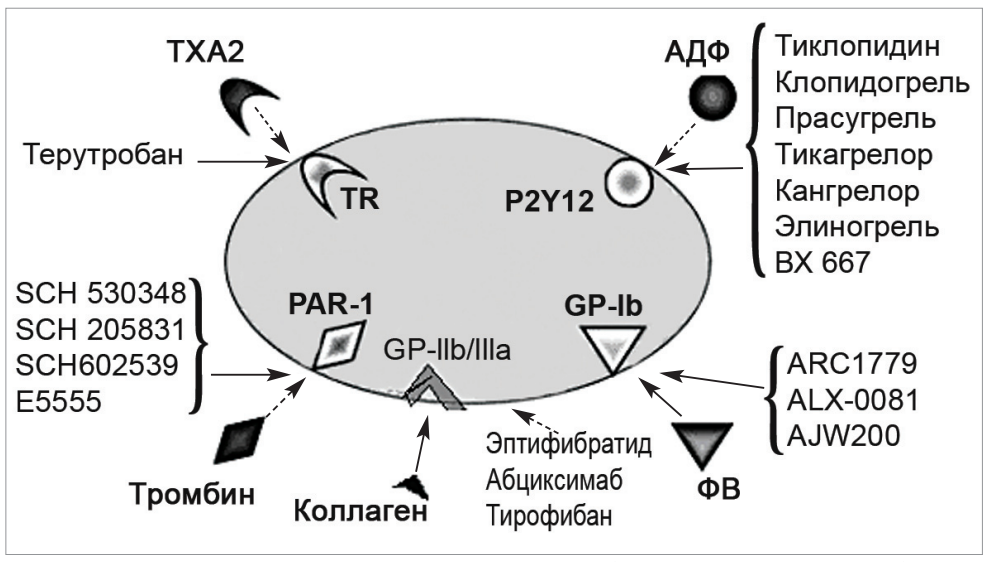

Рис. Активаторы и антагонисты рецепторов тромбоцитов (по Siller-Matula J.M. et al., 2010)
АДФ – аденозиндифосфат; PAR – рецепторы, активируемые протеиназами; TP – рецепторы тромбоксана; ТхА2 – тромбоксан А2; ФВ – фактор Виллебранда.

Таблица 2. Антитромбоцитарные препараты, используемые в клинической практике, и перспективные исследуемые агенты

Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-1	
Необратимые	АСК
Обратимые	Индобуфен, трифлузал
Ингибиторы P2Y12	
Необратимые	Тиклопидин, клопидогрель, прасугрель
Обратимые	Тикагрелор, кангрелор*, элиногрель*
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Дипиридамол, цилостазол
Ингибиторы GP IIb/IIIa	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан
Антагонисты рецепторов тромбоксана	Терутробан*
Антагонисты рецепторов тромбина (PAR-1)	SCH 530348*, SCH 205831*, SCH 602539*, E 5555*

* Исследуемые препараты (испытания продолжаются в настоящее время).

ZU_2012_ ardio_6.qxd 28.12.2012 20:58 Page 41

желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Его концентрация в плазме крови через 2 ч после приема незначительная (0,025 мкг/л) в связи с быстрой биотрансформацией в печени.

Можно выделить следующие основные механизмы действия клопидогреля:

- **Активный метаболит клопидогреля необратимо связывается с АДФ-рецептором на тромбоцитарной мембране, за счет чего угнетается активность аденилатциклазы.**
- **Клопидогрель ингибирует АДФ-зависимую секрецию содержимого плотных гранул (АДФ, серотонин) и альфа-гранул (фибриноген, тромбоспондин) тромбоцитов.**
- **Клопидогрель угнетает АДФ-зависимый процесс связывания фибриногена со своим рецептором на тромбоцитарной мембране, не влияя непосредственно на экспрессию рецепторов.**
- **Кроме того, помимо ингибирования адгезии и агрегации тромбоцитов, клопидогрель блокирует миоинтимальную пролиферацию при повреждении сосуда.**
- **В отличие от АСК клопидогрель не влияет на ЦОГ, синтез ТхА2, простациклина.**

Столь выраженное и многогранное влияние клопидогреля на процесс тромбообразования послужило основанием для проведения большого количества клинических исследований.

В рандомизированном слепом международном исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ishemic Events) клопидогрель более эффективно по сравнению с АСК предупреждал развитие ишемического инсульта, ИМ и снижал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.

Клопидогрель в дозе 75 мг/сут является оптимальной альтернативой АСК у пациентов с сердечно-сосудистой, цереброваскулярной патологией и заболеваниями периферических сосудов, которые по каким-либо причинам не могут длительно принимать низкие дозы АСК. Результаты исследований CURE, COMMIT и CLARITY-TIMI 28 с использованием двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования стали основанием для разработки базовых рекомендаций по назначению АСК и клопидогреля у пациентов с ОКС и после стентирования (NSTE-ACS и STEMI).

Существует проблема вариабельности ответа на нагрузочные и поддерживающие дозы клопидогреля, назначаемые для достижения большего уровня торможения агрегации тромбоцитов. Однако если оценивать большую популяцию пациентов с ОКС, нуждающихся в проведении ЧКВ, то результаты применения высоких доз клопидогреля на протяжении 30 дней не превзошли таковые при использовании его в стандартных дозах, за исключением подгруппы, в которой уже было выполнено ЧКВ, в то время как частота кровотечений значительно увеличилась при приеме высокой дозы препарата по сравнению с низкой дозой. Современные международные руководства рекомендуют прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые снижают геморрагический риск у пациентов с анамнезом кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Препараты этой группы необходимы также лицам с множественными факторами риска развития кровотечений из ЖКТ, которые требуют назначения антитромбоцитарной терапии. Однако ИПП могут влиять на выраженность антитромбоцитарного эффекта клопидогреля, снижая формирование его активного метаболита. FDA и EMA сделали предупреждения, касающиеся потенциального клинического воздействия ИПП и их фармакокинетических взаимодействий. Результаты недавно опубликованного метаанализа обсервационных исследований и данные специального анализа рандомизированных контролированных исследований свидетельствуют о том, что прием ИПП снижает риск кровотечений на 41%, а риск смерти – на 18% по сравнению с отсутствием приема препаратов этой группы. Большинство больных, включенных в метаанализ, принимали омепразол – самый мощный среди ИПП ингибитор CYP2C19.

Исследование COGENT проводили с целью сравнительной оценки фиксированной комбинации клопидогреля (75 мг) с омепразолом (20 мг) и монотерапии клопидогрелем у 3873 пациентов с ОКС; средний период наблюдения составил 133 дня. По результатам исследования, у 109 больных с сердечно-сосудистыми событиями не были представлены какие-либо доказательства неблагоприятного взаимодействия между омепразолом и клопидогрелем, однако из-за преждевременного прекращения исследования COGENT были получены ограниченные статистические данные для выявления клинически значимого взаимодействия. Эти результаты указывают на необходимость пересмотра целесообразности одновременного приема ИПП с клопидогрелем у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тщательной оценки потенциальной пользы и риска этой терапии у конкретного пациента. По мнению Н.А. Грацианского, в настоящее время в отношении взаимодействия ИПП и клопидогреля существует «...устоявшееся мнение: взаимодействие, вероятно, есть, но им следует пренебречь при высоком риске кровотечений из ЖКТ, когда ИПП явно эффективны, и, соответственно, показаны».

Подход к выбору антиагреганта в зависимости от функции тромбоцитов и генотипа обсуждается. На сегодняшний день «ни в одном рандомизированном контролированном испытании не было оценено превосходство лечения, основанного на генотипе, над рутинной практикой» (A.L. Beitelshees, 2012; www.thelancet.com).

Основные принципы назначения антитромбоцитарных препаратов при ИБС, соответствующие последним европейским рекомендациям, представлены в таблице 3.

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия доказала свою эффективность и безопасность в профилактике тромбозов стентов коронарных сосудов, а также способность обеспечивать существенные клинические преимущества перед монотерапией АСК в случае развития ОКС вне зависимости от наличия подъема сегмента ST и проведения тромболитической терапии.

Главный принцип двойной антитромбоцитарной терапии в таких клинических ситуациях заключается в как можно более раннем назначении обоих антитромбоцитарных агентов (или их фиксированной комбинации) с использованием нагрузочных доз, если это показано. Поддерживающая двойная антитромбоцитарная терапия (чаще всего АСК + клопидогрель) должна быть постоянной. Оптимальная продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии определяется особенностями конкретной клинической ситуации. Эти принципы двойной антитромбоцитарной терапии сформулированы на основании убедительных доказательных данных, полученных в ходе масштабных клинических исследований и включены во все авторитетные международные руководства последних лет.

Длительность проведения двойной антитромбоцитарной терапии

В настоящее время нет достоверных данных для определения оптимальной длительности двойной антитромбоцитарной терапии.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), лечение АСК и клопидогрелем показано после острого ИМ с подъемом сегмента ST в течение года независимо от того, была ли проведена реперфузия (хотя данное положение не подтверждено результатами исследований).

В соответствии с действующими рекомендациями, длительность двойной антитромбоцитарной терапии после планового стентирования с лекарственным покрытием варьирует от 3 до 12 мес в зависимости от типа лекарственного покрытия стента. Достоверно доказана необходимость проведения двойной терапии до 6 мес.

В комбинированном анализе двух исследований, выполненном Park и соавт., использование двойной антитромбоцитарной терапии в течение более 12 мес у пациентов, которым был установлен стент с лекарственным покрытием, не имело преимуществ по сравнению с монотерапией АСК в снижении частоты острого ИМ или сердечно-сосудистой смерти.

Предварительные данные, полученные в исследовании PRODIGY (АСК + клопидогрель в течение 6 мес по сравнению с 24-месячной терапией после коронарного стентирования), показали, что у пациентов, длительно принимавших клопидогрель, отмечалось статистически значимое двукратное увеличение количества случаев кровотечений без признаков повышения эффективности.

Поэтому M. Valgimigli и соавт., представившие доклад на ежегодном научном конгрессе ESC в 2011 году, не поддерживают целесообразность назначения долгосрочной двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ. Этот дискуссионный вопрос в настоящее время изучается в нескольких рандомизированных исследованиях – EXCELLENT, OPTIDUAL, ISAR-SAFE и DAPT. До получения результатов этих исследований потенциальная польза от длительной двойной антитромбоцитарной терапии должна быть сопоставлена с риском больших кровотечений.

Продолжение на стр. 42.

Таблица 3. Антитромбоцитарные методы лечения ИБС в профилактике сердечно-сосудистых событий в различных клинических ситуациях

Показания	Режим антитромбоцитарной терапии
ОКС	1-е сутки: АСК 160-300 мг + нагрузочная доза блокатора рецепторов P2Y12 (тикагрелор 180 мг или прасугрель 60 мг, или клопидогрель 300 мг) длительно (в течение 12 мес): АСК 75-100 мг + блокатор рецепторов P2Y12 (тикагрелор 90 мг × 2 раза в сутки или прасугрель 10 мг/сут, или клопидогрель 75 мг/сут)
Острый ИМ с подъемом сегмента ST	1-е сутки: АСК 160-300 мг + нагрузочная доза клопидогреля 300 мг длительно (в течение 12 мес): АСК 75-100 мг + клопидогрель 75 мг/сут
ЧКВ при ОКС	1-е сутки: АСК 160-300 мг + нагрузочная доза блокатора рецепторов P2Y12 (тикагрелор 180 мг или прасугрель 60 мг, или клопидогрель 300 мг) 2-6-е сутки АСК 75-100 мг + клопидогрель 150 мг длительно (в течение 12 мес): + блокатор рецепторов P2Y12 (тикагрелор 90 мг × 2 раза в сутки или прасугрель 10 мг/сут, или клопидогрель 75 мг/сут)
Плановое ЧКВ	1-е сутки: АСК 160-300 мг + клопидогрель 300 мг через 12 ч после ЧКВ) длительно (3-12 мес): АСК 75-100 мг + клопидогрель 75 мг/сут
Хроническая ИБС	Низкие дозы АСК рекомендуются при отсутствии противопоказаний всем пациентам с ИБС Длительно: АСК 75-100 мг/сут При непереносимости АСК или наличии противопоказаний к АСК назначают клопидогрель 75 мг/сут
Бессимптомные пациенты с высоким риском (более 2%) сосудистых заболеваний	Длительно: АСК 75-100 мг/сут АСК назначается только при невозможности снизить риск менее 2% другими методами (контроль артериального давления, статины, отказ от курения и др.)

Діюча речовина: clopidogrel; 1 таблетка містить клопідогрелю 0,075 г.
Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти. Код АТС B01A C04.
Показання. Профілактика проявів атеротромбозу:
• у хворих, які перенесли інфаркт міокарда;
• у хворих, які перенесли ішемічний інсульт;
• у хворих, у яких діагностовано захворювання периферичних артерій;
• у хворих із гострим коронарним синдромом (без та з підйомом сегмента ST).
Спосіб застосування та дози.
• Дорослі та хворі літнього віку. Тромбонет* призначають по 75 мг 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.
• У хворих із ГКС без підйому сегмента ST – навантажувальна доза 300 мг, далі – 75 мг 1 раз на добу (з АСК).
• У хворих із ГІМ з підйомом сегмента ST клопідогрель – 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них.
Побічні реакції. З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль, парестезії, внутрішньочеренні кровотечі. З боку органа зору: іноді – кровотеча. З боку серцево-судинної системи: часто – гематома. З боку дихальної системи: часто – носова кровотеча. З боку ШКТ: часто – шлунково-кишкові кровотечі, діарея, абдомінальний біль, диспепсія; іноді – виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, блювання, нудота, запор, метеоризм. З боку шкіри та кістково-м'язової системи: часто – підшкірний крововилив; іноді – висип, свербіж, внутрішньошкірні крововиливи. З боку крові та лімфатичної системи: іноді – тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еозинофілія. З боку печінкової системи: іноді – гепатит. Загальні прояви та місцева реакція: часто – кровотечі у місті ін'єкції. Лабораторні показники: іноді – подовження часу кровотечі, зниження кількості нейтрофілів і тромбоцитів. Категорія відпуску: за рецептом. Інформацію надано згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Тромбонет®.

Інформаційний матеріал для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.
Реєстраційний №UA/4315/01/01. Наказ МОЗ №138 від 28.02.2012.
* По кількості придбаних упаковок на період 2009-2012 рр., згідно з даними Моріону

Виробник ПАТ «Фармак»,
вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080; тел.: (044) 496-97-00.
www.farmak.ua

Фармак

ZU_2012_ ardio_6.qxd 28.12.2012 20:58 Page 42

В.И. Волков, д.м.н., профессор, **О.Е. Запровальная,** к.м.н.,
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Двойная антитромбоцитарная терапия: когда и как назначать, прерывать и возобновлять

Продолжение. Начало на стр. 40.

Таким образом, вопрос эффективности и безопасности долгосрочной двойной антитромбоцитарной терапии является крайне актуальным. В связи с этим нами было проведено исследование с целью изучения эффективности длительной двойной антитромбоцитарной терапии при ИБС и определения риска развития аспиринорезистентности у пациентов после острого ИМ без выполнения реперфузии и после планового ЧКВ. В исследование включили 34 пациента (мужчин) с ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию по поводу сердечно-сосудистых событий, произошедших за 1-3 мес до момента включения. Из них у 20 больных эта терапия была назначена по поводу острого ИМ, у 14 – по поводу ЧКВ (стентирования покрытыми стентами). Все пациенты получали АСК в дозе 75 мг/сут и клопидогрель 75 мг/сут (препарат Тромбонет, «Фармак»), а также стандартную медикаментозную терапию. Длительность наблюдения составила 6 мес. Оценивалась арахидонат- и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (суммарный индекс агрегации тромбоцитов – СИАТ, %). Анализ полученных результатов показал, что исходные арахидонат- и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов эффективно блокировалась как в группе ЧКВ, так и в группе с острым ИМ без реперфузии. В динамике 6-месячного лечения показатели АДФ-индуцированной агрегации не претерпели существенных изменений. В то же время динамика показателей арахидонат-индуцированной агрегации в течение периода наблюдения не была столь благополучной: отмечалось достоверное снижение чувствительности к АСК в группе ЧКВ – достоверно увеличился СИАТ арахидонат-индуцированной агрегации ($p<0,005$). В группе пациентов после острого ИМ достоверные изменения этих показателей не выявлены. Случаи кровотечений в нашем исследовании не зарегистрированы.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили, что двойная антитромбоцитарная терапия одинаково эффективно блокирует активность тромбоцитарного гемостаза как у больных, подвергшихся ЧКВ, так и у пациентов, перенесших острый ИМ. При длительном приеме эффективность воздействия АСК у лиц после ЧКВ на метаболизм тромбоксана снижается, что может служить причиной тромбоза стента при преждевременной отмене клопидогреля и подтверждает необходимость длительного проведения двойной антитромбоцитарной терапии.

Осложнения антитромбоцитарной терапии

Основными клиническими проблемами применения антиагрегантов и особенно их комбинаций являются повышение риска кровотечений (особенно у пожилых пациентов), а также осложнения со стороны ЖКТ в виде развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Причем у одного и того же пациента могут наблюдаться высокий тромботический и геморрагический риск (табл. 4).

Таким образом, вопрос об эффективной профилактике тромботических ситуаций у пациентов наиболее высокого риска упирается в проблему геморрагических осложнений и на сегодняшний день остается открытым. Большое значение в связи с этим приобретает не только эффективность, но и безопасность антитромбоцитарной терапии. Поэтому особое внимание в последнее время уделяется проблеме кровотечений.

При оценке степени тяжести кровотечений следует учитывать степень снижения уровня гемоглобина, а также предшествующую анемию. Часто врачу приходится решать проблему эффективного и безопасного длительного применения антиагрегантов. Грань, разделяющая опасность развития ишемических событий и геморрагических осложнений, зачастую слишком тонка. Кроме того, постоянный прием антитромбоцитарных препаратов может осложнить проведение хирургических вмешательств и инвазивных процедур. Когда же необходимо отменять антиагреганты, а в каких случаях без этого можно обойтись? Рано или поздно этот вопрос встает перед каждым пациентом, получающим длительную антитромбоцитарную терапию, и поводом может быть как поход к стоматологу, так и проведение плановых и ургентных операций. В связи с этим очень актуальным представляется обсуждение вопроса о том, когда следует прерывать антитромбоцитарную терапию пациентам, подвергающимся инвазивным, в том числе хирургическим вмешательствам.

В недавно опубликованных европейских рекомендациях по определению предоперационного кардиального риска и периоперационному кардиологическому ведению больных были пересмотрены подходы к проведению антитромбоцитарной терапии при хирургических вмешательствах.

У пациентов с четкими показаниями для назначения антитромбоцитарной терапии риск развития тромботических событий после прекращения приема антиагрегантов резко возрастает, однако в случае продолжения лечения этими препаратами в предоперационный период в 1,5 раза увеличивается опасность кровотечений. Действительно, до 10% острых сосудистых событий может быть связано с отменой антитромбоцитарной терапии. Кроме того, в послеоперационной острой тромбогенной фазе запускается гиперреактивность тромбоцитов и увеличивается синтез факторов свертывания крови. Предоперационная необходимость отмены антитромбоцитарной терапии должна быть тщательно взвешена и, если отмена необходима, ее сроки должны быть максимально сокращены.

Совместный метаанализ исследований в области внесердечной хирургии показывает, что продолжительность операции, госпитализации, тяжесть кровотечения (за исключением внутричерепных операций) и потребность в переливании крови не увеличиваются на фоне приема АСК. Рандомизированное исследование сравнения АСК в дозе 150 мг/сут с плацебо у пациентов, подвергшихся трансуретральной простатэктомии, показало увеличение послеоперационной кровопотери на 140 мл при лечении АСК, однако не дало никаких существенных различий в интраоперационных кровотечениях, частоте переливаний и длительности госпитализации.

Таблица 4. Оценка тромботического и геморрагического риска у пациентов при проведении инвазивных и хирургических вмешательств

Тромботический риск	Геморрагический риск
• при перенесенном или текущем ОКС • при продолжительной пероральной антитромбоцитарной терапии • при наличии систолической дисфункции (фракция выброса <30%) • при трехсосудистом стенозе коронарных артерий • при наличии сосудистого шунта более 20 мм • при наличии лекарственно-покрытого стента • при неполной реваскуляризации • у пациентов с проявлением атеротромбоза в двух и более органах	• у лиц пожилого возраста • у женщин • у лиц с кровотечениями в анамнезе (геморрагические осложнения язвенной болезни, геморрагические инсульты) • при наличии ожирения • при поражении почек и почечной недостаточности • при наличии артериальной гипертензии • при предшествующей антикоагулянтной или фибринолитической терапии (в зависимости от дозы, продолжительности и времени перед вмешательством)

Таблица 5. Предложения по предоперационной антитромбоцитарной терапии, основанной на тромботическом риске против хирургического риска кровотечений

Хирургический риск кровотечений	Тромботический риск пациента		
	Низкий риск >9-12 мес после неосложненных ОКС, DES, POBA, BMS, АКШ	Средний от 7 нед до 9-12 мес после несложных ОКС, POBA, BMS, АКШ, 7-12 мес после DES или с высоким риском тромбоза стента	Высокий ≤6 нед после ОКС, POBA, BMS, АКШ или <9-12 мес после их осложнений; ≤6 мес после стентирования стентом с лекарственным покрытием или с высоким риском тромбоза стента
Низкий (переливание обычно не требуется): общая биопсия кожи, стоматологические, переднего отдела глаза, малые ортопедические, малые общие операции, малая ЛОР-хирургия, эндоскопия	Поддержание низких доз АСК	Поддержание низких доз АСК и блокаторов P2Y12-рецепторов (если это предусмотрено)	Поддержание низких доз АСК и блокаторов P2Y12-рецепторов (если это предусмотрено)
Средний (переливание часто требуется): сердечно-сосудистые, висцеральные, ЛОР-реконструктивные, основные ортопедические, эндоскопические урологические операции	Поддержание низких доз АСК	Поддержание низких доз АСК и блокаторов P2Y12-рецепторов (если это предусмотрено)	Поддержание низких доз АСК и блокаторов P2Y12-рецепторов (если это предусмотрено)
Высокий: вмешательства внутричерепное, позвоночного канала, задней хирургии глаза. Возможное кровотечение в замкнутом пространстве. Ожидается большая потеря крови	Отмена АСК в течение 3-5 дней	Отложить плановую операцию. Если необходимо, поддерживать низкие дозы АСК у всех пациентов, кроме случаев внутричерепных операций. Отменить блокаторы P2Y12 (если это предусмотрено) в течение 5 дней	Отложить операцию, если она не угрожает жизни. По жизненным показаниям, поддерживать низкие дозы АСК Отменить блокаторы P2Y12 (если это предусмотрено) в течение 5 дней

Примечание. DES – стент с лекарственным покрытием, POBA – простая баллонная ангиопластика, BMS – цельнометаллический стент.

Оценка риска и пользы прекращения антитромбоцитарной терапии должна быть выполнена на основании результатов стратификации тромботического риска после прекращения терапии и геморрагического риска при продолжении моно- или двойной антитромбоцитарной терапии (табл. 5), особенно у пациентов со стентами или с недавними коронарными событиями.

Антитромбоцитарная терапия может быть отменена до операции, в случаях ее назначения для первичной профилактики (с учетом относительно низкого риска тромбоза) или когда кровотечение в замкнутом пространстве может быть смертельным или необратимым (например, внутричерепные операции, операции на задней камере глаза). Однако пациенты с металлическими стентами в течение 6 нед или с лекарственно-покрытыми стентами на протяжении 6 мес не должны прекращать двойную антитромбоцитарную терапию до операции. Следует продолжать прием поддерживающей дозы аспирина 75-100 мг/сут. Возобновление антитромбоцитарной терапии считается безопасным после достижения адекватного гемостаза через 12-24 ч.

Получены новые доказательства того, что причина повышения частоты ранних и поздних осложнений, а также смертности при ОКС может быть связана с увеличением количества случаев возникновения больших кровотечений. Существуют также данные, которые показывают, что кровотечения прогнозируемы: хорошо известны факторы риска развития кровотечений, такие как возраст, почечные заболевания, женский пол, низкая масса тела. Данные факторы используются при оценке риска возникновения кровотечений и нестабильности коронарных болезней.

Таким образом, правильная оценка тромботического риска и риска возникновения кровотечений с помощью соответствующих стандартизированных определений крайне важна для предупреждения развития осложнений антитромбоцитарной терапии. Разработка алгоритмов для определения уровня тромботического риска с уровнем риска кровотечений является ключевой темой для будущих исследований. Отмена антитромбоцитарных препаратов может усугублять протромботические механизмы, что сопряжено с риском повторных ишемических событий. Отмена только одного антиагреганта при двойной антитромбоцитарной терапии в этих ситуациях является более целесообразной, хотя данная точка зрения не основана на результатах рандомизированных исследований. Различные эффекты, в том числе высвобождение адреналина и норадреналина, ангиотензина, эндотелина-1 и вазопрессина, а также истощение дифосфоглицериновой кислоты и оксида азота могут служить объяснением того, почему переливание эритроцитарной массы не оказывает ожидаемого благоприятного эффекта при отмене антитромбоцитарной терапии. Напротив, ограничительная стратегия переливания крови ассоциируется с малыми ишемическими событиями, отеком легких и даже смертью. Таким образом, стратегия переливания крови при отмене антитромбоцитарной терапии в предоперационный период не может быть широко рекомендована и должна применяться только у пациентов со значением гематокрита менее 25% и/или гемоглобина менее 80 г/л.

Кровотечения, в большинстве случаев связанные с одним локальным источником, достаточно контролировать с помощью локальных мероприятий. Если требуется хирургическое вмешательство при малом кровотечении, его проведение вполне безопасно, несмотря на остаточное торможение агрегации тромбоцитов. Антитромбоцитарная терапия может быть продолжена или восстановлена в максимально ранние сроки после операции. К переливанию тромбоцитов, FVIIa, апротинина или аминокапроновой кислоты прибегают только в крайних случаях, что связано с возможной угрозой развития тромбоэмболии.

В настоящее время продолжается обсуждение рекомендаций по режиму приема антитромбоцитарных препаратов в периоперационный период ввиду отсутствия достаточной доказательной базы для выработки стандартной тактики. Этот вопрос требует ответственного и грамотного подхода врача и может быть решен только в индивидуальном порядке после оценки рисков. Необходимо уметь не только правильно и своевременно назначать антиагреганты для предотвращения тромботических событий, но и вовремя отменить и возобновить антитромбоцитарную терапию.