

В помощь клиницисту

Сложные вопросы антитромбоцитарной терапии

Вопросы проведения антитромбоцитарной терапии включают и проблемы, связанные с одновременным применением антикоагулянтов, и проблемы отмены препаратов в некоторых клинических случаях.

Иногда разобраться в таких ситуациях и принять единственно верное решение врачу бывает непросто, особенно, когда приходится балансировать между риском развития тромботических осложнений и риском кровотечений, который неизбежно увеличивается при назначении дополнительных антитромботических препаратов.

У каких пациентов будет оправданным применение тройной терапии (т.е. двойной антитромбоцитарной терапии + оральные антикоагулянты)? Как действовать в ситуациях, требующих отмены антитромботических препаратов? На эти вопросы отвечает профессор кафедры терапии и семейной медицины Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук Андрей Эдуардович Багрий.



А.Э. Багрий

— Кому назначается тройная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту (АСК), ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов и варфарин? Каковы основные подходы к использованию такой комбинации?

— Необходимость в применении подобной терапии может возникнуть, когда у лиц с показаниями для двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов) одновременно имеются и показания для применения варфарина. Напомним, что двойная антитромбоцитарная терапия проводится больным с острым коронарным синдромом (ОКС), инфарктом миокарда (ИМ); лицам после ОКС/ИМ желательно в период до 12 мес; лицам после коронарного стентирования по возможности в период до 12 мес.

Тройная терапия будет предпочтительна, если наряду с каким-либо из перечисленных выше показаний для двойной антитромбоцитарной терапии (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца, ACC/AHA, 2013, классы I-IIa, уровень доказательств C) также имеются: фибрилляция/трепетание предсердий (с уровнем риска ишемических инсультов/тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1); механические протезы клапанов; эпизоды тромбоэмболий ранее; состояния с гиперкоагуляционными нарушениями; бессимптомные пристеночные тромбы левого желудочка.

Далее приведены основные подходы к назначению тройной терапии.

При обсуждении вопросов тройной терапии следует отметить, что в недавно завершившемся рандомизированном контролируемом исследовании WOEST было показано, что устранение из этой терапии АСК не снижает ее эффективность, но увеличивает безопасность. В то же время эксперты США пока оставляют в неприкосновенности все рекомендации по составу и особенностям проведения такого лечения.

Общие подходы к тройной терапии (адаптировано из рекомендаций ACC/AHA, 2013)

Тройная терапия явно повышает риск кровоточивости (примерно в 4 раза по сравнению с риском кровоточивости при изолированном применении АСК, примерно в 2,2 раза — в сравнении с риском кровоточивости при двойной антитромбоцитарной терапии). Риск кровоточивости повышается с увеличением продолжительности применения этого лечения.

В каждом конкретном случае необходима тщательная индивидуализированная оценка необходимости проведения тройной терапии.

Для снижения риска кровоточивости продолжительность тройной терапии должна быть минимальной (например, у больных после имплантации стента — до момента его эндотелизации).

При выборе препаратов для тройной терапии следует основываться на имеющемся в мировой практике клиническом опыте. Среди ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов следует избирать клопидогрель, среди пероральных антикоагулянтов — варфарин.

Следует назначать минимальные дозы препаратов. Желательно, чтобы дозы АСК составляли 75–81 мг/сут; клопидогреля — 75 мг/сут; целевые значения международного нормализованного отношения (МНО) при терапии варфарином должны составлять 2,0–2,5 (в нескольких сообщениях указывается даже на уровне МНО в пределах 1,5–2,0 — для использования такой терапии).

Пациенты, получающие тройную терапию, должны находиться под пристальным врачебным наблюдением, у них следует регулярно и многократно оценивать соотношение «риск/польза» (т.е. необходимость и безопасность продолжения такого лечения).

Представляет интерес информация о врачебных назначениях антитромботических подходов у 12 165 постстентовых больных с фибрилляцией предсердий из Дании и Великобритании (Lamberts M. et al., 2013). У 90% из них уровни риска ишемических инсультов/тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc были ≥ 2 , а уровни риска кровоточивости по шкале HAS-BLED составляли 2 в 70% случаев и ≥ 3 — в 27%. Врачебные назначения варьировали очень широко и были представлены: тройной терапией — у 1896 человек; различными двойными комбинациями: АСК + клопидогрель — у 3590; АСК + варфарин — у 1504; клопидогрель + варфарин — у 548; разными вариантами монотерапии АСК — у 3277; клопидогрель — 689; варфарин — 711. По данным этого исследования, наиболее безопасной (и достаточно эффективной) оказалась комбинация клопидогреля с варфарином.

Подходы к тройной терапии у лиц, перенесших коронарную реваскуляризацию и имеющих фибрилляцию/трепетание предсердий, с уровнем риска ишемических инсультов/тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 (адаптировано из рекомендаций ACC/AHA, 2013)

После тромболитической терапии тройная терапия проводится в течение 14 дней, после чего больного переводят на прием комбинации варфарина и одного из антитромбоцитарных препаратов (АСК или ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов) — до 12 мес, а затем — только варфарина — неопределенно долго.

При низком риске тромбоза стента и низком риске кровоточивости:

Если имплантирован непокрытый стент: тройная терапия в течение ≥ 1 мес, затем — комбинация варфарина и одного из антитромбоцитарных препаратов (АСК или ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов) на срок до 12 мес, в дальнейшем — только варфарин неопределенно долго.

Если имплантирован покрытый стент: тройная терапия в течение ≥ 6 мес, затем — комбинация варфарина и одного из антитромбоцитарных препаратов (АСК или ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов) на срок до 12 мес, в дальнейшем — только варфарин неопределенно долго.

При высоком риске тромбоза стента и низком риске кровоточивости:

Если имплантирован непокрытый стент: тройная терапия в течение ≥ 6 мес, затем — комбинация варфарина и одного из антитромбоцитарных препаратов (АСК или ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов) на срок до 12 мес, в дальнейшем — только варфарин неопределенно долго.

Если имплантирован покрытый стент: тройная терапия в течение 12 мес, затем — только варфарин неопределенно долго.

При любом риске тромбоза стента и высоком риске кровоточивости:

Если имплантирован непокрытый стент: тройная терапия — в течение ≥ 1 мес, затем — комбинация варфарина и одного из антитромбоцитарных препаратов (АСК или ингибитора P2Y12-рецепторов тромбоцитов) на срок до 12 мес, в дальнейшем — только варфарин неопределенно долго.

Покрытый стент: имплантировать не рекомендуется.

— Какова лечебная тактика у больного, получающего двойную антитромбоцитарную терапию, которому требуется выполнение хирургического вмешательства? Как следует отменять антитромбоцитарные препараты и когда возобновлять их прием?

— Среди больных, получающих различные варианты длительной антитромботической терапии (по поводу фибрилляции/трепетания

В помощь клиницисту

предсердий, после имплантации стента, по поводу перенесенного ОКС/ИМ, после протезирования клапанов сердца, у онкологических больных и др.), ежегодно около 10% нуждаются в выполнении хирургических вмешательств.

Здесь важно отметить, что у лиц, перенесших коронарное стентирование, преждевременное прерывание двойной антитромбоцитарной терапии может приводить к развитию тромбоза стента и провоцировать возникновение ИМ со значительным увеличением риска смерти.

Ниже представлены подходы к выбору лечебной тактики у нуждающихся в хирургическом лечении лиц, получающих для коронарной протекции либо АСК изолированно, либо двойную антитромбоцитарную терапию.

Лечебная тактика при хирургических вмешательствах у лиц, получающих антитромбоцитарные препараты (адаптировано из рекомендаций АСС/АНА, 2011-2013)

Больной длительно получает АСК.

Ему требуется оперативное вмешательство

- Аортокоронарное шунтирование: продолжать прием АСК (I/V).
- Некардиальные хирургические вмешательства: при низком сердечно-сосудистом риске — отменить АСК за 7-10 дней; при высоком сердечно-сосудистом риске — продолжать прием АСК (IIa/V).
- Небольшие вмешательства (экстракция зуба, операция по поводу катаракты, биопсия кожи, оперативное лечение рака кожи): продолжать прием АСК (IIa/A).
- Артроцентез: продолжать прием АСК (IIb/C).
- Диагностические инвазивные процедуры: при высоком риске кровотечений — отменить АСК за 7-10 дней; при низком риске кровотечений — продолжать прием АСК (IIa/C).

Больной длительно получает двойную антитромбоцитарную терапию.

Ему требуется оперативное вмешательство

- Аортокоронарное шунтирование: продолжать прием АСК, прекратить применение клопидогреля или тикагрелора за ≥ 5 дней (при невозможности — за 1-3 дня) (I/V).
 - Некардиальные хирургические вмешательства: если неурgentное — при возможности отсрочить операцию на ≥ 6 нед после имплантации непокрытого стента и на ≥ 6 мес — после имплантации покрытого стента (I/V); если ургентное и прошло менее 6 нед после имплантации непокрытого стента или менее 6 мес после имплантации покрытого стента — продолжать прием АСК и ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в периоперационном периоде (в связи с меньшим риском кровоточивости клопидогрель предпочтителен в сравнении с тикагрелором) (I/V).
 - Небольшие вмешательства (экстракция зуба, операция по поводу катаракты, биопсия кожи, оперативное лечение рака кожи): отменить клопидогрель за 7-10 дней, продолжать прием АСК (IIa/C).
 - Артроцентез: отменить клопидогрель за 7-10 дней, продолжать прием АСК (IIb/C).
 - Диагностические инвазивные процедуры: отменить клопидогрель за 7-10 дней (IIb/C). Перед процедурой также отменить АСК (если высокий риск кровотечений) (IIa/C).
- Возобновление приема антитромбоцитарных препаратов после их отмены, связанной с оперативным лечением (Baron T.H. et al., 2013)**
- При устойчивом отсутствии кровоточивости прием клопидогреля можно возобновить через 24 ч после вмешательства.
 - При низком риске кровотечений (например, биопсия полипа, но не полипэктомия!) и высоком коронарном риске возможна нагрузочная доза клопидогреля 300 мг через 24 ч после вмешательства.
 - Прием АСК можно возобновить через 24 ч после вмешательства вместе с клопидогрелем, если нет кровоточивости.
 - Если был отменен тикагрелор — возобновлять прием крайне осторожно (так как у него более быстрое и мощное начало антитромбоцитарного эффекта!). Время возобновления приема неясно. Возможно, будет предпочтительным перевод на клопидогрель.

— У больного, получающего антитромбоцитарную терапию, развилось кровотечение. Какова дальнейшая тактика?

— Сначала обсудим лечебную тактику при так называемых небольших кровотечениях (minor bleeding) (АСС/АНА, 2011-2013). Эти состояния обычно не рассматриваются как показания для отмены антитромбоцитарной терапии у лиц после коронарного стентирования; требуется успокоить больного и усилить клинико-лабораторный контроль за ним. Так, при субконъюнктивальном кровоизлиянии следует продолжать антитромбоцитарную терапию, более часто оценивать клинические особенности пациента (IIa/C). При чрезмерной кровоточивости после стоматологических процедур также рекомендуют антитромбоцитарную терапию не прерывать, использовать локальное придавливание, ополаскивания транексамовой кислотой по 2-4 раза в день в течение 1-2 суток (IIa/C). При развитии экхимозов/петехий — продолжать антитромбоцитарную терапию, контролировать общий анализ крови с тромбоцитами, МНО и активированное

частичное тромбопластиновое время (IIa/C). В случае если нет лабораторных данных в пользу нарушения гемостатической функции, антитромбоцитарные препараты продолжают и усиливают клинико-лабораторное наблюдение за больным; если же выявляются тромбоцитопения, иные проявления коагуляционных нарушений, рекомендуется отменить один (по выбору врача) или оба антитромбоцитарных препарата и проводить дополнительное обследование (IIa/C).

Далее рассмотрим более серьезную ситуацию, когда у больного, получающего антитромбоцитарные препараты, развилось желудочно-кишечное кровотечение.

Здесь отметим, что АСК оказывает дозозависимое негативное влияние на слизистую желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении, при этом возможно как развитие новых поражений слизистой, так и усугубление имевшихся ранее. Добавление ингибитора протонной помпы снижает риск кровоточивости, однако такое протекторное действие препаратов этой группы ограничено верхними отделами желудочно-кишечного тракта. Нижние его отделы при использовании ингибиторов протонной помпы остаются незащищенными в отношении повреждающего действия АСК. Приводятся данные о том, что у лиц, имевших желудочно-кишечное кровотечение ранее, после его остановки, заживления язвы и эрадикации *H. pylori* рецидив кровотечения при использовании доз АСК 75-100 мг/сут отмечается в 15% случаев в течение одного года наблюдения. Изолированное (без АСК) применение клопидогреля ассоциировано со значительно менее выраженным повреждающим эффектом на слизистую желудочно-кишечного тракта. При сочетании клопидогреля с АСК риск желудочно-кишечной кровоточивости, естественно, отчетливо возрастает. Так, при двойной антитромбоцитарной терапии желудочно-кишечные кровотечения в течение первых 30 дней лечения отмечаются в 1,3% случаев в целом, а среди лиц с повышенным желудочно-кишечным риском частота развития кровоточивости может достигать 12%. При использовании новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (тикагрелора) риск кровоточивости еще более возрастает.

Далее приводится лечебная тактика при развитии желудочно-кишечного кровотечения у больного, получающего антитромбоцитарную терапию.

Лечебная тактика при развитии желудочно-кишечного кровотечения у больного, получающего антитромбоцитарную терапию (Tan V.P. et al., 2009; Witczak A. et al., 2012)

Общие вопросы лечебной тактики:

- Быстрая оценка степени коронарного риска, объема кровопотери, состояния гемодинамики (шок?).
- Гемотрансфузия: если нет гемодинамических нарушений — при уровнях гемоглобина менее 70-80 г/л; если геморрагический шок — то при его уровнях менее 90-100 г/л.
- Отмена всей антитромбоцитарной терапии на ≥ 24 ч.
- Ранняя (в первые 24 ч) эндоскопия, местное лечение.
- Внутривенно — ингибитор протонной помпы.

Кровотечение остановлено, риск его рецидива невысокий:

Через 24 ч от момента отмены — возобновить прием всех антитромбоцитарных препаратов.

Кровотечение остановлено, риск его рецидива высокий:

Через 24 ч от момента отмены — возобновить прием клопидогреля, через 2 нед (при отсутствии рецидива и высоком коронарном риске) — возобновить прием АСК.

Кровотечение продолжается:

Антитромбоцитарные препараты не возобновлять, ежедневно оценивать состояние больного. При возможности — возобновить прием клопидогреля в течение первых 1-2 нед. В последующем — продолжать применять лишь клопидогрель (АСК обычно не назначают). Место новых ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов неясно.

