

Оптимальная антиагрегантная терапия у больных острым коронарным синдромом, которым планируется первичная чрескожная коронарная ангиопластика

Голощапов—Аксенов Р. С.¹, Лебедев А. В.², Меркулов Е. В.³

¹Минздрав Московской области, Реутовская ГКБ, ²Мытищинская ГКБ, ³ИИКИ им. А. А. Мясникова ФГБУ РЦНПК МЗ РФ

Абстракт

В статье представлены результаты первичной чрескожной коронарной ангиопластики (ПЧКА) в комплексном лечении больных острым коронарным синдромом (ОКС), эффективность, безопасность и необходимость применения тикагрелора с целью предоперационной подготовки. За период с марта по июль 2012 года ПЧКА в экстренном порядке выполнили 78 больным ОКС, у которых с целью предоперационной антиагрегантной подготовки применяли тикагрелор. Предоперационная нагрузочная доза составила 180 мг. Результаты комплексного лечения больных показали высокую эффективность ПЧКА при ОКС. Назначение с целью предоперационной подготовки тикагрелора позволило снизить риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, частоту интраоперационного использования ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и сократить стоимость лечения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, антиагрегантная терапия, первичная чрескожная коронарная ангиопластика, тикагрелор.

OPTIMAL antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome, undergoing to primary percutaneous coronary angioplasty.

Goloshchapov-Aksenov R. S.¹, Lebedev A. V.², Merkulov E. V.³

¹Reutov's Clinical Hospital, ²Mytishchi' Clinical Hospital, ³Russian Cardiology Research

Abstract

The article presents the results of primary percutaneous coronary angioplasty (PCA) in treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS), the efficacy, safety and the need for ticagrelor in order to preoperative preparation. During the period from March to July 2012 PCA urgently completed 78 patients with ACS, with pre-preparation antiplatelet therapy with ticagrelor. Pre-loading dose was 180 mg. Results of treatment of patients showed high efficiency PCA in ACS. Preoperative use of ticagrelor reduced the risk of intraoperative and postoperative complications, the frequency of intraoperative use of inhibitors IIb / IIIa receptor inhibitors, and reduce treatment costs.

Keywords: acute coronary syndrome, antiplatelet therapy, primary percutaneous coronary angioplasty, ticagrelor.

Основной причиной развития неблагоприятных интра- и послеоперационных событий при выполнении первичной чрескожной коронарной ангиопластики (ПЧКА) у больных острым коронарным синдромом (ОКС) является плохо управляемое внутрисосудистое тромбообразование. Это вызвано тем, что к существующему фактору этого патологического процесса – поврежденной атеросклеротической бляшке присоединяется инородное тело – коронарный стент. Единственным классом препаратов, целенаправленно подавляющих склеивание тромбоцитов, являются антиагреганты, эффективность которых в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) доказана в большом количестве исследований [1–5].

В клинической практике врачи используют ан-

тиагрегантные препараты (ААП) различных групп, отличающихся по механизму действия и эффективности. Результаты метаанализа Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002), основанного более чем на 50-летнем опыте использования ацетилсалициловой кислоты, показали, что длительное применение препарата снижает риск значимых сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда – ИМ, инсульта и смерти от сосудистых событий) на 25%. Эти данные позволили рекомендовать низкие дозы аспирина (75–100 мг в сутки) для профилактики острых сосудистых событий всем пациентам высокого риска сосудистых осложнений с уровнем доказательности А [6].

Клопидогрель необратимо блокирует рецепторы P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов, что

приводит к уменьшению стимуляции аденозиндифосфатом аденилатциклазного механизма и оказывает быстрое и выраженное действие на формирование тромба. Создание этого препарата отнесено к выдающимся достижениям в клинической ангиологии за последние десятилетия. В эксперименте клопидогрель уменьшал тромбообразование на 87%. Высокая клиническая эффективность препарата установлена в масштабных многоцентровых исследованиях CURE и CAPRIE. Исследование CURE показало, что применение клопидогреля в течение 1 года в дополнение к стандартной терапии, включающей аспирин, значительно (на 20%, $p=0,00009$) снижало риск наступления комбинированного конечного события (ИМ, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых нарушений) у больных с нестабильной стенокардией или ИМ без зубца Q по сравнению с группой, получающей плацебо в дополнение к стандартной терапии с аспирином. Более того, эффективность назначения клопидогреля была отмечена как у пациентов с ОКС, которым выполняли ПЧКА, так и больных, получавших только медикаментозное лечение [7].

Наиболее эффективное подавление агрегации тромбоцитов доказано применением антагонистов гликопротеинового рецептора тромбоцитов IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), то есть воздействием на конечную и ключевую стадию – связывание фибриногена с его рецептором. Исследование ELISA-2) показало достоверное преимущество тройной антиагрегантной терапии (аспирин, клопидогрель, антагонист GP IIb/IIIa – тирофибан) по сравнению с двойной терапией аспирином и клопидогрелем у больных ОКС без подъема сегмента ST (бСТ ОКС). При этом частота геморрагических осложнений в обеих группах достоверно не различалась [8].

По данным метаанализа G. De Luca использование абциксимаба во время ПЧКА инфаркт-связанной коронарной артерии у больных ОКС с подъемом сегмента ST (СТ ОКС) снижало госпитальную летальность пациентов (2,4% против 3,4% при использовании плацебо) и смертность в сроки 6–12 месяцев (4,4% против 6,2%). Количество регистрировавшихся геморрагических осложнений при этом не увеличивалось [9–10].

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов показаны к применению в дополнение к стандартной антиагрегантной терапии, включающей аспирин и клопидогрель, у больных ОКС с доказанным при коронарографии «тяжелым» тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии [13].

По мнению G. Sianos наиболее простым критерием «тяжести» коронарного тромбоза является протяженность тромбированного сегмента (дефекта контрастирования) в инфаркт-связанной коронарной артерии. При выявлении тромботической

окклюзии коронарной артерии, протяженность тромбированного сегмента оценивается после реканализации артерии коронарным проводником [14].

В 2006 году было начато клиническое исследование нового антиагрегантного препарата тикагрелора, в которое были включены более 18 тысяч больных ОКС из 43 стран мира. В исследование включали пациентов с ОКС, которым было запланировано ПЧКА в течение 24 часов от начала симптомов. Результаты свидетельствовали о высокой эффективности независимо от того, выполняли ЧКВ или нет. Быстрое, в течение 40 минут, развитие антитромбоцитарного эффекта тикагрелора после назначения нагрузочной дозы 180 мг, позволило снизить частоту развития первичной конечной точки рентгенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда по сравнению с группой больных, которым был назначен клопидогрель, с 15,2% до 12,2%. При этом группы не отличались по частоте развития геморрагических осложнений [15].

Сегодня тикагрелор – антиагрегантный препарат №1 в Европе и, возможно, рекомендации Европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда в ближайшее время будут изменены.

В данной статье представлены результаты ПЧКА в комплексном лечении больных ST ОКС, эффективность и безопасность применения тикагрелора с целью предоперационной подготовки.

Материал и методы

За период с марта по июль 2012 года ПЧКА выполнено 78 пациентам с ST ОКС, из них у 14 больных диагностирован кардиогенный шок. Возраст больных составил от 38 до 82 лет ($63 \pm 6,5$ лет).

Диагноз ИМ устанавливали в соответствии с общепринятым определением, предложенным в 2007 году [16]. Ключевыми позициями в диагностике были данные субъективного и объективного обследования пациентов, изменения на ЭКГ и положительный тропониновый тест. Количественное определение уровня тропонина Т выполнялось в блоке интенсивной кардиологии на анализаторе Cardiac Reader фирмы Roche. Установленный 99–перцентиль для данного прибора составлял 0,05 нг/мл, пороговая разрешающая способность (величина «cut off»), позволяющая диагностировать некроз миокарда, – 0,1 нг/мл.

С целью предоперационной антиагрегантной подготовки перед ПЧКА назначали тикагрелор (Брилинта, Астра Зенека) в дозе 180 мг и аспирин в дозе 200 мг. Экстренную коронарографию и ПЧКА выполняли через 15–90 минут с момента установления диагноза ИМ. Хирургический доступ осуществляли путем катетеризации правой лучевой артерии по Сельдингеру.

Из таблицы 1 видно, что большинство пациентов было трудоспособного возраста (80%), больные женского пола составили лишь 11,5%. Для

контрастирования коронарных артерий использовали рентгеноконтрастное средство Сканлюкс-300 (Санохемия, Австрия). Средний объем используемого рентгеноконтрастного вещества во время операции составил 200 мл. Среднее время рентгеновского лучевого воздействия на пациента составило 8 минут.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов.

Показатель	Количество больных
Медиана возраста, годы	63
Возраст ≥ 75 лет число/общее число (%)	16/78 (20,5)
Женский пол (число/%)	9/11,5
Курение (%)	61
Артериальная гипертензия (%)	100
Гиперхолестеринемия (%)	100
Мерцательная аритмия (число/%)	14/17,9
Сахарный диабет 2 типа (%)	41
ОИМ в анамнезе	4%

Инфаркт-связанную коронарную артерию определяли по ангиографическим признакам (полная окклюзия) и сопоставления полученных данных с клинической картиной заболевания и данными ЭКГ.

Для стентирования коронарных артерий использовали голометаллические стенты и эндопротезы с лекарственным антипролиферативным покрытием из платиново-хромового сплава производства фирмы Boston Scientific, USA.

При выполнении стентирования диаметр эндопротеза подбирали по исходной коронароангиографии или после баллонной предилатации окклюзированного (тромбированного) сегмента коронарной артерии в соотношении 1,25–1,5:1 к должному диаметру пораженного сегмента. Имплантацию стента в стенозированный сегмент коронарной артерии осуществляли путем раздувания баллона системы доставки давлением не менее 18 атмосфер (максимально 25 атмосфер). Гемостаз места сосудистого доступа лучевой артерий осуществляли интраоперационно компрессионной гемостатической повязкой.

После выполнения операции в течение первых суток пациенты находились в палате интенсивной терапии, где им проводили мониторинг гемодинамических показателей, исследование лабораторных показателей и комплексную медикаментозную терапию.

ЭКГ-мониторинг выполнялся с использованием прикроватных мониторов Nihon Cohden

(Япония) в 12 стандартных и 5 дополнительных отведениях (V7-V9, V3R, V4R). Эхокардиографическое обследование производили на аппаратах Accuson и VIVID 7BT- 02 General Electric (США). Оценивали параметры: конечный систолический и диастолический размер полости левого желудочка сердца, ударный объем, фракцию выброса левого желудочка по методикам Teichholz и Simpson, наличие региональных зон нарушения сократимости левого желудочка, состояние клапанного аппарата и наличие гемодинамически значимых клапанных регургитаций.

Биохимические исследования крови осуществляли с применением системы Spectrum. Изучали параметры липидного (холестерин и его фракции, триглицериды, коэффициент атерогенности), углеводного (глюкоза), азотистого (креатинин и мочевины) обменов, уровень печеночных трансаминаз.

Антикоагулянтную терапию проводили нефракционированным гепарином только на этапе интенсивного лечения в палате реанимации и интенсивной терапии.

Результаты и эффективность лечения оценивали интраоперационно и на госпитальном этапе в течение 14 суток после выполнения ПЧКА по ангиографическому результату, регрессии клинических проявлений заболевания, данным электро- и эхо-кардиографии, тредмил-теста и развитию осложнений.

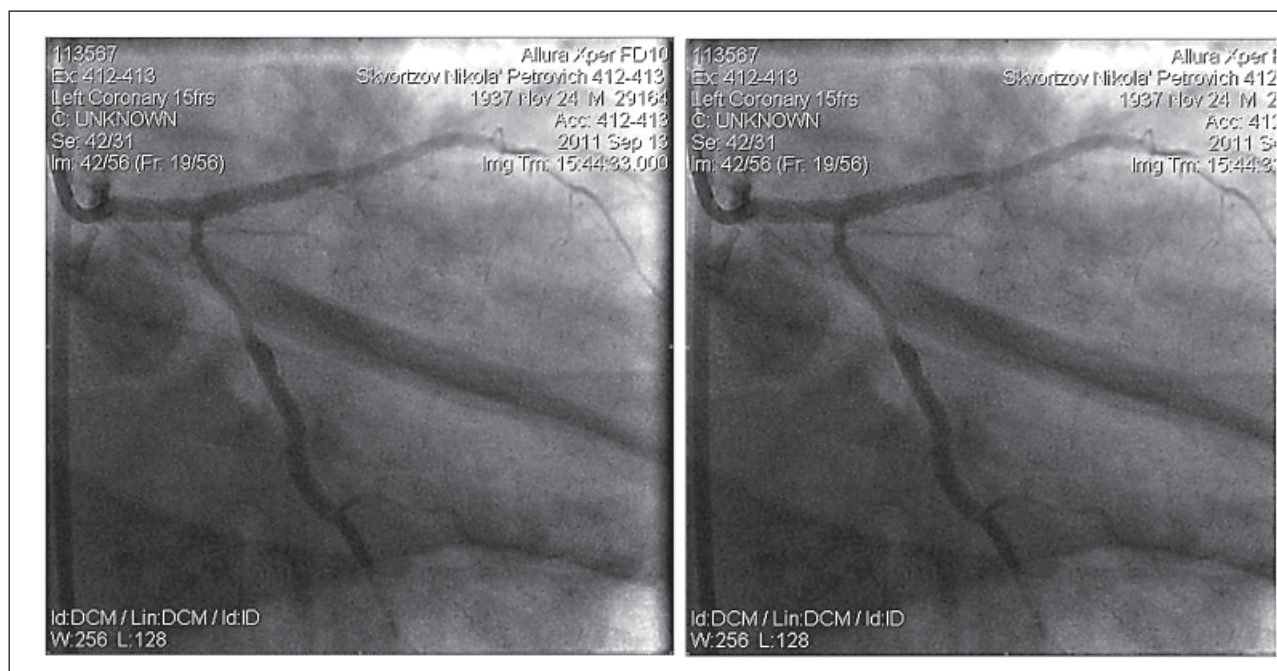
Критерии оценки результатов лечения:

1. Ангиографический результат: а) Удовлетворительный – наличие резидуального стеноза менее 20%, кровоток TIMI – III в стентированном сосуде, отсутствие диссекции; б) Неудовлетворительный – остаточный стеноз более 20%, кровоток TIMI – II, развитие диссекции артерии. Анализ кровотока по стенозированным коронарным артериям проводили в соответствии с классификацией, предложенной в результате рандомизированного исследования «Тромболизис при инфаркте миокарда» (TIMI).

2. Клиническая эффективность – регрессия клинических проявлений развивающегося ИМ и стабилизация показателей гемодинамики в первые сутки после операции; полное исчезновение объективных признаков ишемии миокарда в бассейне инфаркт-связанной артерии в ближайшем послеоперационном периоде.

3. Интра- и послеоперационные осложнения ПЧКА: смерть, ишемический или геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, кровотечения, локальные осложнения места доступа в сосудистое русло (кровотечение, тромботическая окклюзия пунктированного сосуда, диссекция интимы, псевдоаневризма артерии, артериовенозная фистула, забрюшинная и наружная гематома); нефропатия,

Рисунок 1. Коронарограмма пациента С., 75 лет, госпитализированного с диагнозом трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, кардиогенный шок: а) Окклюзирующий тромбоз ствола левой коронарной артерии; б) Коронарограмма после реканализации и стентирования ствола левой коронарной артерии в направлении передней нисходящей ветви.



обусловленная введением рентгеноконтрастного вещества.

Результаты и обсуждение

У всех больных при коронарографии выявлена одна инфаркт-связанная коронарная артерия. Больше всего больных было с ИМ нижней стенки левого желудочка сердца, вызванного тромбозом правой коронарной артерии (57,7%). Пациенты с однососудистым поражением коронарных артерий составили 24%.

Кровотока TIMI III по инфаркт-связанным коронарным артериям удалось добиться у всех пациентов. Ни у одного больного феномен «no-reflow» не развился. Ингибитор IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов применили в одном случае у пациента с окклюзирующим тромбозом ствола левой коронарной артерии. Результаты ПЧКА у этого пациента представлены на рисунке 1.

Ни одного случая развития контраст-индуцированной нефропатии и геморрагических осложнений после ПЧКА мы не наблюдали. Клиническая эффективность лечения составила 100%. У 8 пациентов (10,2%) на госпитальном этапе после ПЧКА тикагрелор заменили на кло-

пидогрел в связи с развитием побочного эффекта в виде одышки.

В послеоперационном периоде тикагрелор и клопидогрел назначали в дозе 90 мг и 75 мг в сутки соответственно на срок до 6 месяцев – после имплантации голометаллических стентов и до 18 месяцев – после имплантации стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием.

Заключение

ПЧКА является наиболее эффективным методом в лечении больных ST ОКС. Назначение антитромбоцитарного препарата тикагрелор (Брилинта) перед ПЧКА способствует достижению полного восстановления кровотока по инфаркт-связанной коронарной артерии, а также позволяет снизить риск интраоперационных и послеоперационных осложнений, частоту интраоперационного использования ингибиторов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.



Список литературы.

1. Bertrand et al. Clopidogrel versus ticlopidin after successful coronary stenting. CLASSICS study. *Circulation* 2000;102:624 – 629.
2. Steinbuhl et al. Early and sustained therapy with clopidogrel and aspirin following PCI. CREDO trial. *JAMA* 2002;288:2411 – 2420.
3. Widimsky. Clopidogrel pre-treatment: PRAGUE – 8 trial. *Eur Heart J* 2008;29:1495–1503.
4. Kastrati A, Mehilli J, Schulen H, et al. Abciximab after pretreatment with clopidogrel in patients undergoing PCI. ISAR-REACT. *N Engl J Med*, 2004;350:232–238.
5. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men. A sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1935–45.
6. Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
9. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, et al. Benefits From Small Molecule Administration as Compared With Abciximab Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1668–1673.
10. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:1759–1765.
11. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205–2241.
12. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic Thrombus Burden Classification in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:6B–4B.
13. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
14. Kushner FG, Hand M, Smith SC, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2205–2241.
15. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Br Med J* 2011;342:d3527.
16. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. 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;29:2909–2945.