

# Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения

В.А.Бражник, Д.А.Затейщиков<sup>✉</sup>

ГБУЗ Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы. 121309, Россия, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33

В обзоре описаны современные подходы к лечению больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. Суммированы данные исследований прямых пероральных ингибиторов гемостаза при этой патологии. Единственный препарат из этой группы ривароксабан, несмотря на некоторое увеличение частоты кровотечений, продемонстрировал эффективность в отношении снижения общей смертности у этих больных. Особое внимание сегодня отводится интервенционным вмешательствам, которые также могут служить источником дополнительных проблем, прежде всего тромбозов стентов. Ривароксабан оказался эффективным средством уменьшения частоты этого осложнения.

**Ключевые слова:** обострение ишемической болезни сердца, ингибиторы гемостаза, ривароксабан, тромбоз стента.

<sup>✉</sup>dz@bk.ru

**Для цитирования:** Бражник В.А., Затейщиков Д.А. Обострение ишемической болезни сердца: баланс риска болезни и риска лечения. Consilium Medicum. 2015; 1: 30–35.

## Aggravation of coronary heart disease: the balance of risk and the risk of disease treatment

V.A.Braznik, D.A.Zateyshchikov<sup>✉</sup>

Healthcare City clinical hospital №51 of Moscow Healthcare department. 121309, Russian Federation, Moscow, ul. Alabieva, d. 7/33

This review describes current approaches to the treatment of patients who have had an episode of acute ischemic heart disease. Summarizes studies of oral direct inhibitors of hemostasis in this pathology. The only drug of this group rivaroxaban, despite a slight increase in the frequency of bleeding, has demonstrated efficacy in reducing total mortality in these patients. Particular attention is given today interventional procedures, which may also serve as a source of additional problems, especially stent thrombosis. Rivaroxaban has proved effective in reducing the frequency of this complication.

**Keywords:** aggravation of coronary heart disease, inhibitors of hemostasis, rivaroxaban, stent thrombosis.

<sup>✉</sup>dz@bk.ru

**For citation:** Braznik V.A., Zateyshchikov D.A. Aggravation of coronary heart disease: the balance of risk and the risk of disease treatment. Consilium Medicum. 2015; 1: 30–35.

Развитие интервенционных и фармакологических вмешательств в последние годы все острее ставит вопросы соотношения пользы активного лечения и связанного с ним риска. Так, повсеместное внедрение чрескожных коронарных вмешательств, существенно снизив смертность больных с инфарктом миокарда (ИМ), одновременно привело к появлению сразу двух в какой-то степени противоположных проблем – развитию тромбоза стентированного сосуда и увеличению риска кровотечения вследствие интенсивного антитромботического лечения. Еще одна достаточно серьезная проблема связана с тем, что значительное число исследований проводится одновременно. В них производится сравнение с «классическим», т.е. принятым на момент начала исследования лечением. В этих условиях в случае если сразу несколько методов оказываются более эффективными, чем общепринятые, становится практически невозможно выбрать один из них. Сопоставление разных протоколов, всевозможные метаанализы имеют значительные ограничения и при прочих равных лишь позволяют предположить, какому больному теоретически предпочтительнее применение определенного лечения. Наконец, идея одновременного ингибирования тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза дошла до клинического применения. Целью настоящего обзора является анализ последних данных, касающихся активного антитромботического лечения больных, перенесших обострение ишемической болезни.

### Прямые ингибиторы гемостаза при остром коронарном синдроме: стратегия «двойного ингибирования»

Идея исправления прогноза после развития обострения ишемической болезни сердца (ИБС) с использованием более активной антитромботической терапии не нова. В то же время чрезмерно агрессивное лечение может вести к

противоположному результату. Наиболее яркий пример – отрицательные результаты использования пероральных IIb/IIIa-блокаторов (так называемых фибанов). Эффективность применения парентеральных препаратов из этой группы в остром периоде острого коронарного синдрома (ОКС) во время проведения чрескожного вмешательства [1], к сожалению, не трансформировалось в такую же эффективность при длительном приеме [2], причем небольшое увеличение кровотечений на фоне орбофибана сопровождалось достоверным увеличением смертности с увеличением дозы исследуемого лекарства. Подобные или близкие результаты были получены на всех препаратах этой группы. Похожие результаты были получены и в исследовании PLATO, в котором изучали эффективность замены клопидогрела на тикагрелор. В целом результаты исследования оказались положительными, однако в странах, в которых для лечения использовались высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффект оказался противоположным [3]. Иначе говоря, чрезмерное ингибирование функции тромбоцитов является неприемлемым в длительном лечении больных с ИБС после эпизода обострения.

Еще один вариант активного угнетения гемостаза при ОКС – использование одновременно антитромбоцитарных лекарств и антикоагулянтов. Эта идея основана на том, что ранее была доказана эффективность варфарина в этой группе больных [4]. Правда, ситуация сегодня несколько отличается от той, что была во времена исследования не прямых антикоагулянтов. Главное отличие – то, что современные стандарты предусматривают применение двойной антиагрегантной терапии в течение 1 года после развития обострения ИБС, в то время как варфарин сравнивали с монотерапией АСК. Тем не менее большинство **прямых ингибиторов гемостаза**, пригодных для перорального приема, были изучены в группе перенесших обострение ИБС.

**Ксимелагатран.** Первым прямым пероральным ингибитором тромбина, действие которого было проверено на больных, перенесших обострение ИБС, был ксимелагатран. Несмотря на относительно небольшое число включенных в исследование ESTEEM больных – 1883 человека (данное исследование планировалось как исследование II фазы), оказалось, что при сравнении с монотерапией АСК добавление препарата хотя и увеличивало частоту кровотечений, но достоверно снижало частоту развития первичной конечной точки исследования (все случаи смертей, нефатальный ИМ и потребность в реваскуляризации) [5]. К сожалению, из-за выявленной гепатотоксичности от клинического использования и дальнейшего исследования препарата отказались. Кроме того, исследование проводилось в то время, когда не было окончательно ясно, насколько важным для всех перенесших обострение ИБС лечением является двойная антитромбоцитарная терапия. Все последующие исследования начинались позже, везде основное число больных получали сочетание АСК и клопидогрела.

**Дабигатран.** Дошедший до клинического использования ингибитор тромбина дабигатран изучен в двойном слепом контролируемом исследовании II фазы RE-DEEM на 1861 больном, получавшем двойную антиагрегантную терапию. На 7-й день развития обострения ИБС больные были разделены на примерно одинаковые группы – получавших 50, 75, 110 или 150 мг дабигатрана 2 раза в сутки или в группу плацебо. Было обнаружено зависимое от дозы увеличение числа кровотечений: при минимальной дозе – в 2 раза по сравнению с группой плацебо и при максимальной дозе – в 4 раза. В то же время частота инсульта, ИМ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний была одинаковой во всех 5 группах наблюдения [6]. Эти данные согласуются с результатами исследования RE-LY и последующих метаанализов, включавших основные исследования препарата и показавших, что частота ИМ в группах сравнения была несколько ниже, чем на фоне дабигатрана [7]. Очевидно, что результаты исследования RE-DEEM следует учитывать в случае развития на фоне терапии дабигатраном обострения ИБС, требующего присоединения двойной антиагрегантной терапии. В этом случае очевидной тактикой являются отказ от применения дабигатрана и перевод больного на прием варфарина.

Существенно более многочисленная **группа прямых ингибиторов гемостаза – прямые ингибиторы фактора свертывания крови Ха**, так называемые ксабаны, также исследовалась у данной категории больных.

**Апиксабан.** В исследовании II фазы APPRAISE была изучена безопасность приема разных доз апиксабана ( $n=1715$ ). Использовались следующие дозы лекарства – 2,5 мг 2 раза в день ( $n=317$ ), 10 мг 1 раз в день ( $n=318$ ), 10 мг 2 раза в день ( $n=248$ ) и 20 мг 1 раз в день ( $n=221$ ) в сравнении с плацебо ( $n=611$ ) в течение 6 мес. Практически все больные получали АСК, а 76% получали двойную антитромбоцитарную терапию (АСК + клопидогрел). Исследование было преждевременно остановлено у больных, получавших высокие дозы апиксабана (10 мг 2 раза в день или 20 мг 1 раз в день), в связи со значительным числом кровотечений. На фоне приема двух других дозировок апиксабана также продемонстрировано зависимое от дозы увеличение числа кровотечений – в 1,78 раза (доверительный интервал – ДИ 0,91–3,38,  $p=0,009$ ) для дозы 2,5 мг 2 раза в день и в 2,45 раза (ДИ 1,31–4,61,  $p=0,005$ ) для дозы 10 мг 1 раз в день. Тем не менее прием апиксабана в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 10 мг 1 раз в день сопровождался снижением частоты развития повторных ишемических событий (отношение шансов – ОШ 0,73, ДИ 0,44–1,19,  $p=0,21$  для дозы 2,5 мг 2 раза в день и ОШ 0,61, ДИ 0,35–1,04,  $p=0,07$  для дозы 10 мг 1 раз в день), правда, различия не достигали статистической достоверности. Наибольшая частота развития кровотечений и наименьшая эффектив-

ность апиксабана отмечалась среди больных, получавших двойную антитромбоцитарную терапию или подвергнутых реваскуляризации, по сравнению с пациентами, принимавшими только АСК или леченных консервативно [8].

В исследовании III фазы APPRAISE 2 были включены 7392 пациента с ОКС (планировалось включение 10 800 больных, однако исследование было преждевременно остановлено). Больные рандомизированы к приему апиксабана 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при снижении клиренса креатинина менее 40 мл/мин) или плацебо в сочетании с терапией АСК или комбинацией АСК + клопидогрел. Двойную антитромбоцитарную терапию получили 81% больных. У 40% больных был диагностирован ИМ с подъемом сегмента *ST*. Средняя длительность наблюдения составила 241 день. Исследование было преждевременно остановлено в связи с существенным количеством кровотечений без значимого снижения частоты повторных ишемических событий на фоне лечения апиксабаном. Суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта составила 7,5% в группе апиксабана по сравнению с 7,9% в группе плацебо (ОШ 0,95, ДИ 0,80–1,11,  $p=0,51$ ). Частота тяжелых кровотечений составила 1,3% на фоне приема апиксабана и 0,5% на фоне приема плацебо (ОШ 2,59, ДИ 1,50–4,46,  $p=0,001$ ). Также в группе апиксабана чаще развивались смертельные (5 случаев на апиксабане по сравнению с 0 на плацебо) и внутрисердечные (0,6% для апиксабана и 0,2% для плацебо) кровотечения. Дополнительный анализ по разным подгруппам пациентов (прием только АСК или двойная антитромбоцитарная терапия, консервативная тактика лечения или реваскуляризация) не выявил новых результатов. Во всех подгруппах отмечалась значимо большая частота кровотечений при отсутствии эффективности апиксабана [9]. Ожидаемо апиксабан на фоне двойной антитромбоцитарной терапии вызывал больше кровотечений, чем на фоне одной АСК. Однако ни в одной группе не было показано снижения частоты сердечно-сосудистых исходов [10]. Таким образом, и апиксабан оказался непригодным для лечения обострения ИБС в качестве компонента терапии «двойного ингибирования». Стоит, однако, отметить, что апиксабан не продемонстрировал увеличения частоты ИМ, замеченного в исследованиях с дабигатраном [11].

**Ривароксабан.** Еще один ингибитор фактора свертывания крови Ха ривароксабан изучен у больных с обострением ИБС в исследовании II фазы ATLAS ACS-TIMI 46. Включен 3491 больной с ОКС в течение 7 дней после индексного приступа [12]. Приблизительно у 1/2 (52%) больных был диагностирован ИМ с подъемом сегмента *ST*, у 48% – ИМ без подъема *ST* или нестабильная стенокардия. Больных разделили на 2 группы в зависимости от приема антиагрегантов: 761 больной получал только АСК (1-я группа), 2730 больных получали комбинацию АСК с тианопиридины. В исследовании оценивались эффективность и безопасность приема ривароксабана в суточных дозах 5, 10 и 20 мг, принимаемых однократно или разделенных на два приема, по сравнению с плацебо. Длительность терапии составила 6 мес. Безопасность лечения оценивалась по частоте развития серьезных и несерьезных кровотечений (по классификации Thrombolysis In Myocardial Infarction – TIMI), а также кровотечений, потребовавших медицинских вмешательств. В анализ безопасности включались все больные, получившие хотя бы одну дозу ривароксабана. Эффективность лечения оценивалась по частоте развития комбинированной конечной точки, включающей повторный ИМ, инсульт, смерть или необходимость в проведении процедур реваскуляризации. Анализ эффективности проводился по «намерению лечить», т.е. в анализ включались все больные, исходно рандомизированные к приему ривароксабана или плацебо, независимо от того, получали ли они назначенное при рандомизации лечение.

Частота развития клинически значимых кровотечений на фоне терапии ривароксабаном достоверно и зависимо от дозы увеличивалась. Увеличение риска для 5 мг составило 2,21 (1,25–3,91), для 10 мг – 3,35 (2,31–4,87), для 15 мг – 3,60 (2,32–5,58) и для 20 мг – 5,06 (3,45–7,42). Повышение геморрагического риска отмечалось в обеих группах лечения по сравнению с приемом плацебо; ОШ 3,96 (1,40–11,23) в 1-й группе и 3,66 (2,54–5,27) – во 2-й. Ожидается чаще абсолютная частота клинически значимых кровотечений была выше у больных из 2-й группы. Однократный или двукратный прием лекарства не оказывал влияния на показатели безопасности терапии.

Частота первичной комбинированной конечной точки для оценки эффективности составила 5,6% для ривароксабана по сравнению с 7,0% для плацебо [ОШ 0,79 (0,60–1,05)], однако различия не достигали статистической достоверности ( $p=0,1$ ). Эффективность ривароксабана зависела от совместного приема тиенопиридинов: в 1-й группе ОШ составило 0,53 (0,33–0,84), а во 2-й – 0,99 (0,9–1,42). Частота вторичной конечной точки, включившей в себя смерть, повторный ИМ и инсульт, была достоверно ниже в группе ривароксабана – 3,9% по сравнению с 5,5% [ОШ 0,69 (0,50–0,96),  $p=0,027$ ].

С учетом результатов исследования II фазы было спланировано и проведено исследование III фазы ATLAS ACS-2-TIMI 51, в котором использовались низкие и средние дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день и 5 мг 2 раза в день) по сравнению с плацебо [13]. В исследование были включены 15 526 больных с ОКС, из них у 50,3% был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST, у 25,6% больных – ИМ без подъема ST и у 24% – нестабильная стенокардия. Практически все больные получали двойную антитромбоцитарную терапию (99% принимали АСК, 93% – тиенопиридины). Из исследования исключались больные с тяжелой сердечной (фракция выброса левого желудочка менее 40%) и почечной (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) недостаточностью, геморрагическим инсультом в анамнезе или перенесшим кровотечение из желудочно-кишечного тракта в течение последнего года. Если пациент получал двойную антитромбоцитарную терапию, дополнительным критерием исключения являлись ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе.

Средняя длительность лечения составила 13 мес. Частота прекращения приема исследуемого препарата не различалась между группами: 26,9% для ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, 29,4% для ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в день и 26,4% для плацебо. Риск развития побочных эффектов (не связанных с кровотечением) также не различался. Частота повышения трансаминаз или билирубина составила 0,2% в каждой группе лечения.

Эффективность оценивали, используя комбинированную конечную точку, которая включала сердечно-сосудистую смертность, частоту развития повторного инфаркта и инсульта (ишемического, геморрагического или неустановленного генеза). Частота ее развития была достоверно ниже на фоне ривароксабана по сравнению с плацебо и составила 8,9 и 10,7% соответственно [ОШ 0,84 (0,74–0,96),  $p=0,008$ ]. Достоверные различия обнаружены для обеих доз ривароксабана: 9,1% для дозы 2,5 мг 2 раза в день ( $p=0,02$ ), 8,8% для дозы 5 мг 2 раза в день ( $p=0,03$ ) по сравнению с 10,7% в группе плацебо. При анализе частоты отдельных компонентов комбинированной первичной конечной точки установлено, что прием ривароксабана достоверно снижал сердечно-сосудистую смертность ( $p=0,04$ ), частоту развития повторных инфарктов ( $p=0,047$ ), но не влиял на риск инсульта ( $p=0,25$ ).

Важным результатом исследования оказалось достоверное снижение сердечно-сосудистой, а главное, общей (!) смертности на фоне лечения ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо (2,9 и 4,5% соответ-

ственно,  $p=0,002$ ), хотя прием препарата в этой дозе не оказывал влияния на частоту развития повторного ИМ. Прием ривароксабана в дозе 5 мг 2 раза в день не оказывал достоверного влияния на общую смертность, но снижал риск рецидива инфаркта. Этот результат очень важен с точки зрения оценки других исследований, в которых достигается снижение частоты ИМ, но такое снижение не трансформируется в снижение общей смертности, которая является своеобразным главным судьей в отношении эффективности вмешательства. Наиболее ярко это проявилось в исследовании DAPT, в котором при продлении двойной антитромбоцитарной терапии после стентирования более 1 года было обнаружено достоверное снижение частоты повторных ИМ, тромбозов стентов, но увеличение (хотя и незначительное) общей смертности [14].

На фоне ривароксабана повышалась частота развития крупных кровотечений (по классификации TIMI), не связанных с операцией коронарного шунтирования, и геморрагических инсультов. Частота крупных кровотечений составила 2,1% в группе ривароксабана по сравнению с 0,6% в группе плацебо ( $p<0,001$ ), частота геморрагических инсультов – 0,6% по сравнению с 0,2% соответственно ( $p=0,009$ ). Частота развития крупных кровотечений и геморрагических инсультов была ожидаемо выше, хотя и недостоверно, в группе больных, получающих ривароксабан в дозе 5 мг 2 раза в день, по сравнению с больными, получающими 2,5 мг 2 раза в день (2,4 и 1,8% соответственно,  $p=0,12$ ).

Несмотря на увеличение геморрагического риска на фоне приема ривароксабана, риск развития смертельных кровотечений не различался между группами (0,3% для ривароксабана по сравнению с 0,2% для плацебо,  $p=0,66$ ). При этом частота развития смертельных кровотечений была достоверно ниже на фоне приема низкой дозы ривароксабана – 0,1% для группы, получающей 2,5 мг 2 раза в день, по сравнению с 0,4% для группы, получающей 5 мг 2 раза в день ( $p=0,04$ ). Частота развития геморрагических осложнений практически не различалась в зависимости от длительности терапии.

Таким образом, добавление низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) к стандартной двойной антиагрегантной терапии у больных, перенесших обострение ИБС, сопровождается снижением как сердечно-сосудистой (на 34%), так и общей смертности (на 32%). Иначе говоря, на сегодняшний день ривароксабан – единственный пероральный прямой ингибитор гемостаза, продемонстрировавший свою эффективность в группе перенесших обострение ИБС больных. Вслед за Европой данное показание зарегистрировано и в России. Важным моментом, который необходимо помнить при назначении этого лекарства, является тот факт, что дозы, назначаемые для профилактики инсультов у больных мерцательной аритмией (20 и 15 мг 1 раз в сутки), оказались неприменимыми для больных с ОКС, а доза 2,5 мг дважды в день (применяемая после ОКС) не предотвращает инсульты при мерцательной аритмии. Это значит, что развитие мерцательной аритмии при ОКС или развитие ОКС на фоне мерцательной аритмии является поводом для назначения варфарина, которому в этом случае нет альтернативы. Имеющиеся в некоторых международных рекомендациях указания, что при учете риска кровотечения прямые ингибиторы гемостаза могут быть даны и таким больным, опровергаются приведенными данными (табл. 1).

### Тромбоз стента

Развитие интервенционных технологий ведения больных с ИБС сопровождается появлением новых ятрогенных состояний, требующих дополнительного контроля, профилактики и лечения. Одним из таких состояний является тромбоз стента (ТС), установленного ранее в коронарную артерию. Частота развития ТС колеблется от 0,5 до 3,1% в

зависимости от показаний для имплантации, типа стента, медикаментозного сопровождения и длительности наблюдения [15]. При этом в реальной клинической практике частота развития ТС может быть больше, чем в специально спланированных исследованиях [16]. Результаты лечения больных, у которых развился ТС в первые 30 дней после чрескожного коронарного вмешательства (по результатам метаанализа 23 исследований, объединившего данные более 10 тыс. эпизодов ТС), предсказуемо хуже [17]. Следствием ТС чаще всего является развитие ИМ, который протекает обычно достаточно тяжело и ведет к увеличению летальности. В третьем универсальном определении ИМ ТС выделен как ИМ типа 4b, т.е., по мнению экспертов, требует специального отдельного учета.

В настоящее время все ТС принято разделять по степени определенности и по времени возникновения по отношению к процедуре стентирования.

По степени определенности консенсусом от 2007 г. [18] их предложено разделить на **несомненный, возможный и вероятный ТС** (табл. 2).

Кроме того, консенсусом предложено по времени возникновения ТС разделять их на **ранний ТС**, среди которого выделяют острый (<24 ч) и подострый (24 ч – 30 сут) ТС, **поздний ТС** (31 день – 1 год) и **очень поздний ТС** (более чем через 1 год).

Такое деление имеет значение не только для статистики. Механизмы, лежащие в основе развития каждой разновидности ТС, отличаются.

Условно выделяют факторы, связанные с морфологией «леченой» атеросклеротической бляшки, и факторы, связанные с техникой проведения процедуры. Среди морфологических находок при аутопсии ранних тромбозов имеются основания в первую очередь обращать внимание на использование неоптимального размера, неправильное его позиционирование, краевую диссекцию, повреждение стента.

**Риск развития раннего ТС.** Наиболее мощным фактором риска развития оказалась преждевременная отмена клопидогрела, которая увеличивала риск возникновения раннего ТС в 36,5 раза (!), если это происходило в первые 30 дней.

Другими факторами риска раннего тромбоза оказались:

- использование меньшего, чем нужно, размера стента;
- прекращение приема клопидогрела после 30-го и после 180-го дня (в течение первого года после стентирования);
- онкология;
- стенозы 50% и более проксимальнее осложненной бляшки;
- степень восстановления кровотока по критериям TIMI<3;
- диссекция коронарной артерии;
- бифуркационное стентирование;
- снижение фракции выброса левого желудочка (<30%);
- периферический атеросклероз;
- наличие дистального по отношению к оложенной бляшке стеноза, превышающего 50%;
- проведение процедуры без предварительного приема АСК.

В то же время вклад каждого из перечисленных факторов хотя и является достоверным, но существенно меньше по сравнению с отменой клопидогрела. Иначе говоря, отсутствие адекватной защиты больного от проведенного хирургического лечения является главной причиной этого тяжелого осложнения.

Степень выраженности коронарного атеросклероза в целом также может быть значимым предиктором ТС, по крайней мере у больных с ОКБ без подъема ST [19]. Наиболее удобным способом регистрации такой распространенности является оценка результатов коронарной ангиографии с помощью шкалы SYNTAX.

Препарат	Доза, мг	Кровотечения	MACE (сердечно-сосудистая смерть + острый ИМ + ОНМК)	Фоновая терапия	Исследование
Дабигатран	0	2,2	3,8	АСК + клопидогрел	RE-DEEM [6]
	50×2	3,5	4,0		
	75×2	4,3	4,9		
	110×2	7,9	3,0		
	150×2	7,8	3,5		
Апиксабан	0	0,5	7,9	АСК + клопидогрел (в основном)	APPRISE 2 [9]
	2,5×2	1,3	7,5		
	10×1	2,45	6,0		APPRISE 1 [8]
	10×2	Остановлено из-за кровотечений			
	20×1	Остановлено из-за кровотечений			
Ривароксабан	0	0,6	10,7	АСК + клопидогрел	ATLAS ACS2 TIMI 51 [13]
	<b>2,5×2</b>	<b>1,8</b>	<b>9,1</b>		
	5×2	2,4	8,8		
	10×1	12,2	3,4		ATLAS ACS-TIMI 46 [12]
	15×1	12,3	6,3		
	20×1	16,0	6,0		

Примечание. MACE – значимые коронарные события, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Степень определенности	Критерии
Несомненный ТС	Сочетание ангиографического или патологоанатомического подтверждения частичной или полной окклюзии в зоне стентирования и по крайней мере один из критериев: <ul style="list-style-type: none"> <li>• острая ишемия (боль и/или ЭКГ);</li> <li>• типичная динамика биомаркеров некроза (в соответствие с третьим универсальным определением ИМ).</li> </ul> Для неокклюзирующего тромбоза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• внутрикоронарный тромбоз, определенный как некальцифицированный дефект наполнения, или просветление на фоне контрастного вещества (зарегистрированное в нескольких проекциях), или задержка контраста в просвете, или видимая эмболия внутрисосудистым содержимым.</li> </ul> Для окклюзирующего тромбоза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• кровоток TIMI 0 или TIMI 1 в области стентирования или проксимальнее области стентирования;</li> <li>• расположенный внутри стента или проксимальнее, до отхождения ближайшей к стенту боковой ветви (или до «впадения» боковой ветви в основную артерию, если стент расположен там);</li> <li>• патологоанатомическое подтверждение;</li> <li>• ТС на аутопсии;</li> <li>• морфологически подтвержденный тромб, извлеченный при тромбэктомии</li> </ul>
Возможный ТС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая необъяснимая смерть менее чем через 30 дней после стентирования;</li> <li>• ИМ в артерии, соответствующей зоне имплантации стента, если другие причины инфаркта не установлены</li> </ul>
Вероятный ТС	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Любая необъяснимая смерть через 30 дней и позже после стентирования</li> </ul>

Фактор риска	Баллы
Наличие и тип ОКС	ОКС без отклонений ST – +1 ОКС с депрессией или транзиторной элевацией ST – +2 ОКС с подъемом ST – +4
Курение	+1
Инсулинопотребный диабет	+2
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	+1
Исходный уровень тромбоцитов	<250 – 0 250–400 – +1 >400 – +2
Отсутствие премедикации гепарином	+1
Аневризма или изъязвление коронарной артерии	+2
Исходный кровоток TIMI 0/1	+1
Результирующий кровоток TIMI <3	+1
Число леченых сосудов	1 сосуда – 0 2 сосуда – +1 3 сосуда – +2

**Риск развития позднего тромбоза.** Анализ морфологических находок у больных с поздними тромбозами показал, что одним из основных факторов, вероятно, ведущих к ТС, является недостаточная степень эндотелизации стента (менее 70%), которая ассоциирована с развитием поздних ТС и увеличивает риск их развития в 9 раз [20]. Поздние и очень поздние тромбозы чаще встречаются после стентирования больных по поводу острого ИМ по сравнению со стентированием больных со стабильной ИБС [21]. Еще одним фактором, увеличивающим вероятность ТС, является повреждение (перелом) стента. При аутопсии больных с ТС обнаружено, что морфологически имеются различия, связанные с типом лекарственного покрытия. Так, при тромбозе стента, покрытого паклитаксолом, наблюдается увеличение фибринового компонента, а при имплантации стента, покрытого сиролimusом, – более выраженные признаки воспаления (реакция, указывающая на гиперчувствительность ткани к сиролimusу). При этом частота ТС у больных, которым имплантированы разные типы стентов, не различается.

В Голландском регистре ТС [22] среди 21 009 стентированных больных были зарегистрированы 437 больных, у которых развился ТС. Наибольшее число ТС происходит в первые 30 дней от процедуры. При этом соотношение ранних и поздних тромбозов примерно составляет 1:2.

Для систематизации всех факторов риска ТС выделяют факторы, ассоциированные с состоянием больного, стентированным атеросклеротическим повреждением, с особенностями и осложнениями процедуры чрескожного коронарного вмешательства и проблемами дальнейшего лечения [23].

Предложено также подсчитывать риск ТС с помощью специального калькулятора [24]. Факторы риска из табл. 3 выражены в баллах.

Сумма баллов от 1 до 6 соответствует низкому риску (примерно 1,4% в течение первого года после стентирования), от 7 до 9 – промежуточному (3,06%), 10 и более баллов – высокому (9,18%).

Очевидно, что чем выше риск развития ТС, тем более активными должны быть вмешательства по его предотвращению. В этой связи одним из важнейших факторов является также возможность следовать предписанному режиму приема лекарств. Видимо, в некоторых случаях также следует признать целесообразным отказ от проведения стентирования, если риск ТС становится неприемлемым.

### Усиление антитромботического лечения

Активность антитромботического лечения можно увеличить двумя путями – использовать более активный антитромбоцитарный препарат (тикагрелор) для двойной антитромбоцитарной терапии либо дополнить стандартную антитромбоцитарную терапию прямым ингибитором гемостаза (ривароксабаном).

Первый подход рожден на основании данных исследования PLATO, показавшего уменьшение частоты ТС среди группы стентированных больных на фоне замены клопидогрела на тикагрелор 1,93% против 1,37% [25].

Эффективность второго подхода в отношении профилактики ТС была показана в исследовании ATLAS-TIMI 5 I [26]. Из 15 342 включенных в анализ в исследовании 9631 (63%) были подвергнуты стентированию. Дополнение стандартного лечения ривароксабаном кроме эффективной профилактики коронарной смерти и нефатального ИМ снижало частоту ТС с 1,9 до 1,5% и смертность в группе больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству.

Таким образом, сегодня в руках кардиолога имеется целый спектр вмешательств, улучшающих выживание больных после обострения ИБС. Постепенно складывается технология ведения больных, основанная на минимизации рисков, связанных с активным лечением. Очевидным направлением дальнейших исследований следует считать изучение возможности замены двойной антитромбоцитарной терапии на комбинированную антитромбоцитарно-антикоагулянтную. В этой связи может быть интересно исследование WOEST, в котором изучали возможность исключения АСК из комбинированного лечения варфарином, клопидогрелом и АСК у тех, кому провели стентирование и у кого были показания для непрямого антикоагулянта [27]. Оказалось, что уменьшение интенсивности антитромботического лечения за счет исключения из него АСК приводит не только к снижению геморрагического риска, что, в общем, согласуется со здравым смыслом, но и к уменьшению частоты комбинации исходов (смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация стентированного сосуда, ТС). Исследование косвенно свидетельствует в пользу того, что идея двойной антитромбоцитарной терапии в недалеком будущем вполне может трансформироваться в двухкомпонентную схему лечения, состоящую из антиагреганта и прямого перорального ингибитора гемостаза.

### Литература/References

1. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338 (21): 1498–505.
2. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102 (2): 149–56.
3. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011; 124 (5): 544–54.
4. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 969–74.
5. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362 (9386): 789–97.
6. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32 (22): 2781–9.
7. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2014; 3 (3): e000515.
8. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119 (22): 2877–85.
9. Alexander JH, Lopes RD, James S et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365 (8): 699–708.
10. Hess CN, James S, Wojdyla DM et al. Apixaban Plus Mono versus Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes: Insights from the APPRAISE-2 Trial. *Circulation* 2014; 130 (Suppl. 2): A14643.
11. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 (4): 707–17.
12. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374 (9683): 29–38.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366 (1): 9–19.
14. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2155–66.
15. Reejhsinghani R, Lotfi AS. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 93–106.
16. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc* 2005; 293 (17): 2126–30.
17. Kohn CG, Kluger J, Azeem M, Coleman CI. Short-term consequences of angiographically-confirmed coronary stent thrombosis. *PLoS One* 2013; 8 (10): e77330.
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115 (17): 2344–51.
19. Yadav M, Genereux P, Palmerini T et al. SYNTAX score and the risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an AUCITY trial substudy. *Catheter Cardiovascular Interv* 2015; 85 (1): 1–10.
20. Finn AV, Joner M, Nakazawa G et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115 (18): 2435–41.
21. Otsuka F, Nakano M, Ladich E et al. Pathologic Etiologies of Late and Very Late Stent Thrombosis following First-Generation Drug-Eluting Stent Placement. *Thrombosis* 2012; 2012: 608593.
22. Van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (16): 1399–409.
23. Claessen BE, Henriques JP, Jaffer FA et al. Stent thrombosis: a clinical perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7 (10): 1081–92.
24. Dangas GD, Claessen BE, Mehran R et al. Development and validation of a stent thrombosis risk score in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5 (11): 1097–105.
25. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H et al for the P.S.G. Stent Thrombosis With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the Prospective, Randomized PLATO Trial. *Circulation* 2013; 128 (10): 1055–65.
26. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J et al. Reduction of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (4): 286–90.
27. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9872): 1107–15.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бражник Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ ГКБ №51

Затейщиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. первичного сосудистого отделения ГБУЗ ГКБ №51. E-mail: dz@bk.ru