

МОНИТОРИНГ ДВОЙНОЙ АНИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ЭКСТРЕННОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ОКС

Цапаева Н.Л.¹, Русских И.И.², Черноглаз П.Ф.³, Юрлевич Д.И.⁴,
Миронова Е.В.¹, Жук О.И.¹, Колб М.В.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
кафедра кардиологии и внутренних болезней,

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ,

³УЗ «1-я городская клиническая больница»,

⁴УЗ «9-я городская клиническая больница»,

г. Минск, Республика Беларусь

В настоящее время доказано, что первичное чрезкожное коронарное вмешательство (ЧКВ), включающее баллонную ангиопластику и стентирование пораженной коронарной артерии (КА), является наиболее эффективным способом экстренной реваскуляризации миокарда при ОКС, предпочтительнее тромболитической терапии (ТЛТ), если имеется возможность его выполнения в сроки ≤ 90 минут. При невозможности выполнить ЧКВ на этих условиях следует проводить тромболизис. Время проведения коронарографии после успешно проведенного тромболизиса 3-24 часа. При неэффективном тромболизисе или повторной ишемической атаке должно быть проведено ЧКВ «спасения» в максимально ранние сроки [1,2]. Причинами, почему стентирование при ОКС в ряде случаев не достаточно эффективно и потенциально опасно являются: системное воспаление как неотъемлемый компонент коронарной катастрофы; повышенная активность тромбоцитов; возможность дистальной эмболизации; тромбоз стента; наличие множественных нестабильных бляшек, обуславливающих повторные ишемические атаки. Это определяет требования к понятию «безопасность процедуры»: обеспечение технических аспектов выполнения ЧКВ и фармакологическая поддержка процедуры (профиль безопасности и эффективность препаратов в плане профилактики ближайших и отдаленных кардиоваскулярных осложнений) [3,4,5]. По данным крупных многоцентровых исследований, именно антитромбоцитарные препараты наряду со статинами существенно влияют на частоту развития и исходов ОКС, улучшают качество и продолжительность жизни пациентов. Отдаленные результаты экстренной тромболитической (ТЛТ) и/или рентгенэндоваскулярной (РЭ) реперфузии миокарда во многом зависят от эффективности двойной ани тромбоцитарной терапии (ДАТ), входящей в протоколы лечения ОКС, что определяет актуальность проведения своевременного и полноценного мониторинга ДАТ у этой категории пациентов [6,7].

Цель: оценить параметры активации тромбогенеза на фоне ДАТ в условиях 2-летнего мониторинга после экстренной реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС.

Материалы и методы

В исследование включено 25 пациентов ($57,6 \pm 6,8$ года) с ОКС, 17 пациентам проведено первичное ЧКВ в течение 2-ух часов от начала заболевания, 8-ым стентирование выполнено в течение 3-6 часов после ТЛТ (метализе на этапе скорой помощи). ЧКВ проводилось в отделениях рентгенэндоваскулярной хирургии 1 ГКБ на ангиографе Siemens-Artis Zee Floor (Германия) и 9 ГКБ на ангиографе Tashiba (Япония) в соответствии с протоколами проведения первичного ЧКВ пациентам с ОКС и ОИМ с применением нагрузочной дозы клопидогреля (600мг и 75мг лицам, старше 70 лет) непосредственно перед проведением ЧКВ. Использовались коронарные проводники Rinato, Filder XT; предилатация зоны тромбоза проводилась баллонами Eusa, позиционировались стенты CC Flex, Tsunami, CARLO. Ангиографический успех оценивали

согласно стандартным Рекомендациям по первичному и плановому ЧКВ [1] по полноценности восстановления кровотока в коронарных артериях - ТИМЗ с сохранением всех ветвей стентированной КА (рис. 1)

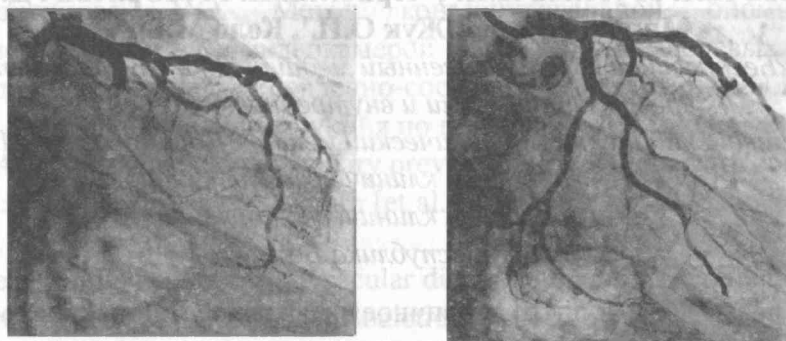


Рисунок 1 – ЧКВ ч/з 2 часа после возникновения ОКС

а – окклюзия в проксимальном отделе огибающей артерии; б – успешная реканализация и стентирование.

Реканализация, ангиопластика и стентирование окклюзированной инфаркт-связанной артерии представляет серьезную проблему, так как у больных с множественным поражением КА, окклюзионные поражения часто ассоциировались с наличием изъязвленных бляшек с подвижным тромботическим компонентом, обуславливающими дистальную эмболию. В этих ситуациях использовался микрокатетер Diver для аспирации тромботических масс с хорошим ангиографическим результатом (рис. 2).

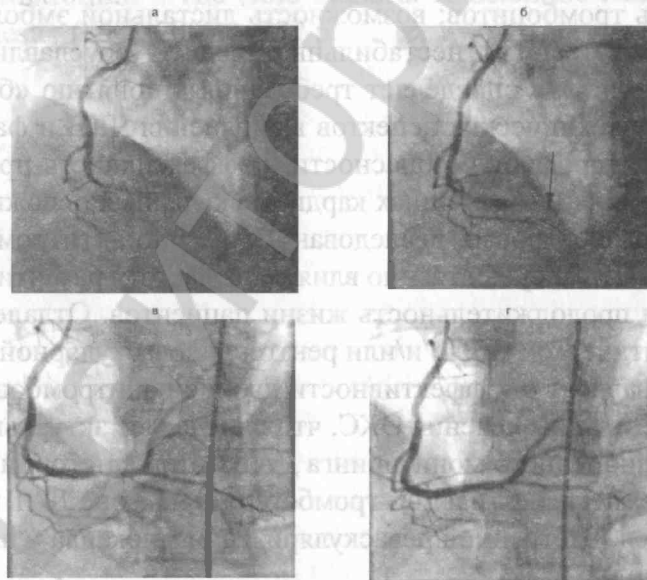


Рисунок 2 – ЧКВ через 3 часа после неэффективной ТЛТ

а – окклюзия ПКА в дистальном отделе с образованием тромба; б – коронарный проводник проведен через место окклюзии, дистальное русло не визуализируется; в – аспирация тромботических масс микрокатетером «Diver»; г – успешная реканализация и стентирование.

Мониторинг ДАТ проводился на импедансном анализаторе функции тромбоцитов в цельной крови «Multiplate» (США) с 3-го месяца наблюдения после экстренной реперфузии миокарда на фоне приема 75 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК), 75 мг клопидогреля, аторвастатина (40 мг на стационарном этапе, 40-20 мг на амбулаторном

этапе в зависимости от достижения целевого уровня липопротеидов низкой плотности - ЛПНП < 1,8 Ммоль/л) и препаратов, входящих в протоколы лечения ОКС. Указанный метод рассматривается как новый стандарт выявления резистентности к ДАТ [8]. На протяжении всего периода наблюдения проводился мониторинг ДАТ с использованием следующих тестов: **ASPI-тест**: аспирин и другие ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) и Пб/Ша антагонисты; Активация агрегации тромбоцитов (Тр) арахидоновой кислотой, которая является субстратом для ЦОГ. Под влиянием ЦОГ формируется тромбоксан - А₂, мощный активатор Тр. **ADP - тест**: клопидогрель / плавикс и Пб / Ша антагонисты; АДФ стимулирует активацию тромбоцитов через соответствующие рецепторы. Рецептор Тр P2Y₁₂ блокируется клопидогрелем. **TRAP-6 тест**: активация рецепторов тромбина на поверхности Тр. Тромбин – мощный активатор Тр позволяет выявить действия антагонистов Гр Пб / Ша у пациентов на аспирине и клопидогреле, так как действие тромбина не блокируется этими препаратами. Скорость и степень агрегации Тр рассчитывалась и оценивалась по значениям интегрального показателя агрегационной способности (AUC), выражающаяся в условных единицах U. Показатели эффективности ДАТ в соответствии с рекомендациями производителя: ASPI-тест < 50 U; ADP-тест < 50 U; TRAP-тест > 120 U – высокий риск тромбоза стента, основание для пролонгирования ДАТ в течение 2-х лет. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы “Statistica 7.0”. Оценка риска неблагоприятных исходов - летальность, повторные коронарные атаки, ретромбоз в течение 24 месяцев после проведения экстренной реваскуляризации миокарда. В настоящее время исследование продолжается.

Результаты исследования и их обсуждение

Образование тромба при ОКС обусловлено разрывом нестабильной бляшки, вследствие чего возникает контакт крови с содержимым атеромы и компонентами внеклеточного матрикса сосудистой стенки. Взаимодействие Тр с коллагеном и субэндотелиальным фактором Виллебранда вызывает их адгезию на поврежденном эндотелии. Связывание фактора Виллебранда с гликопротеиновыми Ib рецепторами мембраны Тр сопровождается экспрессией гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов на мембране Тр, с участием таких агонистов активации Тр как тромбин, тромбоксан А₂, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, норадреналин. Активированные гликопротеиновые рецепторы Пб/Ша имеют повышенное сродство к молекулам адгезивных белков (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), которые образуют белковые мостики между клетками, вследствие чего формируется тромбоцитарный агрегат. В активированном Тр увеличивается содержание ионов кальция, это стимулирует секрецию АДФ, серотонина и образование тромбоксана А₂, активацию других клеток и формирование первичного тромбоцитарного «белого» тромба. Именно эта фаза коронарной катастрофы соответствует термину «ОКС» и при эффективной реваскуляризации миокарда классифицируется как нестабильная стенокардия (НС) или субэндокардиальный инфаркт миокарда (с/эИМ). При выраженном замедлении кровотока в образовавшемся тромбе накапливается полимерный фибрин, который имбибируется эритроцитами и приводит к формированию «красного» тромба. Этот динамический процесс, происходящий вследствие окклюзии коронарной артерии «красным» тромбом, является наиболее частой причиной крупноочагового инфаркта миокарда (к/оИМ) [9]. Из всех пациентов, включенных в обследование и подвергшихся экстренной реваскуляризации миокарда окончательный диагноз классифицировался: у 9 (36%) пациентов (первичное ЧКВ проведено в пределах 90 минут после возникновения ОКС) – как *субэндокардиальный ИМ*; у 16 (64%) – как *крупноочаговый ИМ*, из них 8 пациентов подверглись ТЛТ (до 3 часов) + ЧКВ (проведенное ч/з 6 – 9 часов после возникновения ОКС и ч/з 3 - 6 часов после ТЛТ) и 8 пациентов (первичное ЧКВ проведено в пределах 90-120 мин). Гемо-

динамическая нестабильность, потребовавшая инотропной поддержки, наблюдалась у 3-ёх пациентов с к/оИМ (ТЛТ+ ЧКВ) и у 4 пациентов с к/оИМ (ЧКВ). Аритмические осложнения при поступлении в стационар наблюдались в виде частой политопной желудочковой экстрасистолии у 6 (24%) пациентов (у 4-х с с/эИМ и 2-х с к/оИМ); пароксизмов фибрилляции предсердий (4 пациента – 16% с к/оИМ); полной АВ – блокады (1 пациент – 4% с к/оИМ). Летальных исходов на протяжении всего амбулаторного периода наблюдения не было. Формирование к/оИМ, несмотря на своевременность проведения экстренной реваскуляризации миокарда, с нашей точки зрения, обусловлены степенью стеноза (75-90%), поражением у ряда пациентов 2-3-х КА, потребовавших установление двух-трёх стентов, протяженностью поражения, обусловившей установление стентов по технологии «stent by stent». Предпосылки необходимости использования при ЧКВ антитромботических препаратов заложены в самом механизме процедуры коронарной ангиопластики, так как при самом технически совершенном её выполнении, неизбежным является повреждение эндотелия в зоне устраняемого стеноза. Естественной реакцией со стороны гемостаза на ятрогенное повреждение эндотелия становится «дополнительная» активация тромбоцитов. В связи с этим, именно эффективность нагрузочных доз клопидогреля (единственный тиенопирин, из рекомендуемых протоколами ESC, ВНОК и ACCX, зарегистрированный в РФ), антикоагулянтной + антитромбоцитарной терапии в острейшем периоде ИМ, а затем длительной адекватной ДАТ после ЧКВ является «патогенетической гарантией» результативности экстренной рентенэндоваскулярной реваскуляризации миокарда [10]. Из 25 пациентов с ОКС на амбулаторном этапе 18 - принимали плавикс, 7 - клопидогрель в виде дженерика и АСК (аспикард) в дозе 75мг. В таблице 1 представлены результаты динамического контроля за состоянием параметров активации тромбогенеза на фоне ДАТ и показателей липидного спектра на фоне приема аторвастатина.

Таблица 1 – Мониторинг двойной антитромбоцитарной терапии и эффективности статинотерапии у пациентов с ОКС

Сроки наблюдения/ Показатели	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
	(n=25)		
ASPI-тест < 50 U	23,5(4; 38)	19,5(2; 44)	21,5(4; 36)
ADP-тест < 50 U	36,8(23; 49)	42,8(36; 58)	44,8(39; 69)
TRAP-тест < 120 U	66,9(48; 115)	62,8(46; 88)	74,8(69; 122)
ЛПНП < 1,8 ммоль/л	2,4 (1,9; 3,2)	2,0 (1,4; 2,6)	2,2 (1,6; 2,7)
ЛПВП > 1,5 ммоль/л	1,08 (0,6; 1,2)	1,1 (0,8; 1,2)	1,24 (0,8; 1,4)
ТГ < 1,7 ммоль/л	1,7 (0,9; 2,0)	1,6 (0,7; 2,2)	1,65 (1,4; 2,0)

Практически у всех пациентов достигнут адекватный антитромбоцитарный эффект, определивший хороший результат реваскуляризации миокарда в течение года наблюдения. Резистентность к ДАТ (ни к аспирину, ни к клопидогрелю) в данной выборке не наблюдалась. У 1-го пациента (4%) на 6-ом месяце наблюдения отмечено выраженное снижение показателя ASPI-теста до 2 U, что сопровождалось кровоточивостью десен. После отмены АСК на 2 недели симптомы купированы (ASPI-тест - 42 U), рекомендовано продолжение приёма АСК. У 6 пациентов (24%) после перехода с плавикса на дженерик TRAP-тест повысился с 78,4±8,9 U до 122,9±8,9 U (рекомендовано перейти на плавикс), У 2 пациентов после отмены клопидогреля (ч/з год приема) TRAP-тест через 3 месяца повысился до 138 и 143 U, что явилось основанием для рекомендации продолжить прием ДАТ в течение 2-х лет. Продолжается набор клинического материала, контроль за эффективностью ДАТ у вновь включенных в обследование по разработанному алгоритму, что позволит уточнить оптимальные или индивидуальные сроки

приёма ДАТ после реваскуляризации миокарда. Контроль за состоянием липидного обмена (табл.1) позволил достичь целевого снижения уровня ЛПНП, корректировать дозы аторвастатина, у ряда пациентов заменить аторвастатин на розувастатин и, с учетом уровня ЛПВП и триглицеридов, рекомендовать включение в схему лечения препараты Омега-3 в дозе 1 г в сутки.

Заключение

Рекомендации ведущих кардиологических сообществ по ведению больных с ОКС касаются изменения стратегии реперфузионного лечения в пользу проведения первичного ЧКВ, оптимизации времени проведения реперфузионного лечения, минимизации времени от момента появления симптомов до начала восстановления кровотока, что является определяющим фактором в тактике лечения больного с ОКС, независимо от метода восстановления коронарного кровотока. Отдаленные результаты экстренной тромболитической и/или рентгенэндоваскулярной реперфузии миокарда во многом зависят от эффективности двойной анитромбоцитарной терапии ДАТ на амбулаторном этапе. Контроль ДАТ на анализаторе функции тромбоцитов в цельной крови каждые три месяца на протяжении 12-24 месяцев является адекватным методом оценки активации агрегации тромбоцитов: - арахидоновой кислотой; - через P2Y12 рецепторы тромбоцитов; активации рецепторов тромбина на поверхности тромбоцитов для оценки риска тромбоза стента и мониторинга эффективности ДАТ. Продолжение мониторинга на большем контингенте позволит уточнить алгоритм контроля и определить продолжительность ДАТ после реваскуляризации миокарда.

Литература:

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, №20. – P. 2569–2619.

«Stent 4 Life». Targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care / P. Widimsky [et al.] // Eur. Interv. – 2009. – Vol.4. – P. 555–557.

Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / W. Wijns [et al.] // Eur. Heart J. – 2010. – Vol.31. – P. 2501–2555.

Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2 / P.Widimsky [et al.] // Eur. H. J. – 2003. – Vol. 24. – P. 94–104.

Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / F. Zijlstra [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 341, №19. – P. 1413–1419.

Возможности антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств / В.И. Волков // Украинск. Тер. журн. – 2012. – № 2. – С.97-105.

Клинико-лабораторные диагностические критерии, ассоциированные с развитием повторных коронарных событий у пациентов с нестабильной стенокардией / Е.А.Медведева [и др.] //Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 3 (40). – С.67-779.

Клинические последствия резистентности к антитромбоцитарным препаратам у лиц, перенесших нестабильную стенокардию / Л.Г. Гелис [и др.] // Кардиология в Беларуси. –2015. – № 3 (40). – С.78-88.

Переpeč, Н.Б. Антиагреганты в профилактике ИБС после острых коронарных синдромов и процедур реваскуляризации миокарда: результаты исследований и практические рекомендации / Н.Б. Переpeč // МРЖ. – 2012. – № 5. – С.175-181.

Sabatine, M. Novel antiplatelet strategies in acute coronary syndromes / M. Sabatine // Clev Clin J Med. –2009. – Vol.76. – P. 508-515.