

# Антиагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца после хирургической реваскуляризации миокарда

**А.В. Панов, М.Л. Гордеев, В.Ю. Козулин, К.В. Корженевская, Н.А. Тян**

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий»,  
Санкт-Петербург, Россия

Панов А.В. — д.м.н., профессор, руководитель научно-клинического отдела ишемической болезни сердца (НКО ИБС); Гордеев М.Л. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела хирургии сердца и сосудов; Козулин В.Ю. — к.м.н., докторант, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии; Корженевская К.В. — к.м.н., младший научный сотрудник НКО ИБС; Тян Н.А. — врач-кардиолог.

**Контактная информация:** ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Пархоменко, д. 15, 194156 Санкт-Петербург, Россия. Факс: +7 (812) 552-88-37. E-mail: alexeypanov@list.ru (Панов Алексей Владимирович).

## Резюме

В статье представлены современные литературные данные о тактике антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которым планируется выполнение операции аорто-коронарного шунтирования. Приводятся результаты рандомизированных и открытых клинических исследований, посвященных анализу эффективности и безопасности назначения ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля в периоперационном периоде. Представлены собственные данные о взаимосвязи между терапией ацетилсалициловой кислотой в послеоперационном периоде и вероятностью рецидивирования клиники ИБС после хирургической реваскуляризации.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аорто-коронарное шунтирование, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель.

## Antiplatelet therapy in coronary artery disease after surgical revascularization

**A.V. Panov, M.L. Gordeev, V.Yu. Kozulin, K.V. Korzhenevskaya, N.A. Tyan**

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko st., 194156 St Petersburg, Russia. Fax: +7 (812) 552-88-37. E-mail: alexeypanov@list.ru (Panov Alexey, MD, PhD, professor, the head of the Coronary Heart Disease Department at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

## Abstract

The article summarizes the data on antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass graft surgery. The results of both randomized and open efficiency and safety trials of acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel in the perioperative period are discussed as well as our own study results on association of ASA postoperative therapy with CAD recurrence after surgical revascularization are presented.

**Key words:** coronary artery disease, coronary artery bypass graft surgery, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

*Статья поступила в редакцию: 20.06.09. и принята к печати: 29.06.09.*

## Введение

Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) является основным методом инвазивного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет в значительной степени уменьшить либо вовсе ликвидировать ангинозный болевой синдром и увеличить продолжительность жизни пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла [1]. Между тем у больных ИБС с выполненной операцией АКШ сохраняется риск развития рецидива симптоматики ИБС вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных нешунтированных коронарных артерий и закрытия сформированных аорто-коронарных

и маммарно-коронарных анастомозов. С этих позиций интенсивность мер вторичной профилактики у данной категории пациентов приобретает особое значение. Во-первых, данная группа больных может быть исходно определена как имеющая тяжелое трехартериальное и/или стволочное поражение коронарного русла, а значит — высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти. Во-вторых, в случае рецидивирования клиники ИБС после выполненной хирургической реваскуляризации медикаментозное лечение часто оказывается малоэффективным, а повторное выполнение операции АКШ сопряжено с высоким риском и значительными техническими сложностями. Сегодня в лечении больных

с рецидивом симптоматики ИБС после операции АКШ активно разрабатываются методы эндоваскулярного вмешательства на нативных артериях и/или шунтах, однако их непосредственная и отдаленная эффективность требуют уточнения. Таким образом, медикаментозная профилактика и контроль факторов риска у пациентов после АКШ представляют особую значимость ввиду тяжелого течения атеросклероза и ограниченных возможностей последующего инвазивного лечения.

Согласно статистическим данным, частота развития окклюзий венозных аорто-коронарных шунтов в первый год после операции составляет от 10 до 15 %, в более отдаленные сроки этот показатель равен 1–2 % в год в период до 6 лет и 4 % в год в период от 6 до 10 лет после вмешательства [2]. По имеющимся представлениям, ведущим механизмом окклюзии венозных шунтов в ранние сроки (до 1 года) является тромбоз, далее большее значение приобретает такой фактор, как морфологическая перестройка — «артериализация» шунта и развитие в нем атероматозных изменений вплоть до его окклюзии [2]. Для артериальных шунтов характерен более длительный срок службы и меньшая склонность к тромбированию в ранние сроки после операции [3]. Артериализация шунтов является основной тенденцией развития кардиохирургии в настоящее время, однако, выполнение полной артериальной реваскуляризации коронарного русла зачастую оказывается невозможным из-за отсутствия подходящего артериального материала или диффузного дистального поражения коронарных артерий. Данные обстоятельства объясняют довольно высокую частоту использования аутоутов в качестве материала для шунтов. По сводным данным, венозное шунтирование в настоящее время используется в 80–90 % всех операций, как правило, в сочетании с артериальным шунтированием (лучевая артерия и внутренняя грудная артерия) [1, 3]. Профилактика тромбирования венозных аорто-коронарных шунтов в ранние сроки после операции является важной клинической задачей, поскольку во многом определяет долгосрочную эффективность выполненной реваскуляризации [4]. Основными препаратами, применяющимися в настоящее время для решения вышеуказанной задачи, являются антиагреганты.

### Ацетилсалициловая кислота (АСК)

#### *АСК перед АКШ*

Рациональность применения АСК в ближайшем дооперационном периоде в условиях современной кардиохирургической клиники до последнего времени активно обсуждалась в литературе.

С одной стороны, в ряде неконтролируемых исследований показано, что назначение аспирина перед оперативным лечением ИБС ассоциировано со снижением внутрибольничной летальности и частоты развития периоперационного ИМ. При анализе результатов изолированного АКШ у 8641 пациента установлено, что назначение аспирина в предшествующие 7 дней до операции сопровождалось снижением внутрибольничной летальности на 27 %. Напротив, отмена АСК непосредственно перед операцией у 5065 пациентов

приводила к увеличению внутрибольничной смертности [5–6]. В другом исследовании на материале 1636 плановых операций АКШ также установлено снижение внутрибольничной смертности пациентов, принимающих аспирин в течение 5 дней до операции [7]. Кроме того, в работе показано положительное влияние АСК в отношении риска интраоперационного повреждения легких на фоне искусственного кровообращения (респираторный дистресс-синдром). По мнению ряда авторов, прекращение приема аспирина перед операцией является независимым предиктором смертности пациентов [8].

С другой стороны, выполнение хирургического вмешательства на фоне блокады агрегационной функции тромбоцитов сопряжено с риском избыточной кровопотери во время и после операции, необходимостью в рестернотомии для достижения адекватного гемостаза. Так, в ряде открытых клинических исследований продемонстрировано увеличение риска развития послеоперационного кровотечения, потребности в переливаниях препаратов крови и частоты выполнения реопераций по поводу продолжающейся кровопотери [9–12]. Следует отметить, что в исследовании Srinivasan et al. (2003) не было выявлено различий в частоте геморрагических осложнений у больных, прооперированных на фоне приема АСК. Тем не менее проведенный мета-анализ нескольких рандомизированных контролируемых исследований, посвященных оценке риска применения аспирина перед АКШ, показал, что прием препарата приводит к увеличению количества дренажных потерь после операции, возрастанию риска кровотечения, необходимости в переливании препаратов крови и повторных вмешательствах на грудной клетке с целью гемостаза [14–15].

Соотношение риск/польза применения АСК перед плановым АКШ, согласно современным международным рекомендациям, очевидно в пользу отмены препарата перед вмешательством. Так, рекомендации АСС/АНА [1] постулируют необходимость прекращения приема аспирина за 7–10 дней до планового АКШ. В документах Society of Thoracic Surgeons [16] рекомендуется отмена аспирина за 3–5 дней до планируемого вмешательства.

#### *АСК после АКШ*

К настоящему времени опубликованы результаты 8 рандомизированных исследований, посвященных применению АСК у больных после АКШ [17–24], результаты которых представлены в таблице 1. Только в двух из приведенных исследований установлено, что назначение аспирина после операции АКШ достоверно уменьшает частоту ранних окклюзий шунтов. Тем не менее в настоящее время общепризнанно считать, что использование аспирина в ближайшие часы после операции снижает риск тромбоза венозных шунтов в течение первого года после вмешательства. Назначение аспирина в ранние сроки после операции АКШ позволяет не только предотвратить тромбоз шунтов, но и снизить смертность пациентов. Кроме того, назначение АСК в первые 48 часов после операции ассоциировалось не только со снижением на 68 % внутрибольничной летальности, но и частоты развития нефатальных ишемических сердечно-сосудистых событий (ИМ, церебральный инсульт и прочие) [8].

Таблица 1  
РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Автор, год публикации	N	Режим дозирования	Назначение до/ после АКШ	Наблюдение, мес.	Контрольная КШГ, %	Аспирин, %	Плацибо, %	P
Исследования с ангиографической конечной точкой: число больных с окклюзированными шунтами при контрольной ангиографии								
Goldman et al., 1989	772	Аспирин 325 мг	-1	12	65	105/299 (35%)	47/107 (44%)	0,1
Chesebro et al., 1984	407	Аспирин 325 мг	0	12	84	12/171 (7%)	30/172 (17%)	0,003
Goldman et al., 1994	334	Аспирин 325 мг	365	36	86	31,4%	37,8%	0,26
Brooks et al., 1985	320	Аспирин 320 мг	2-3	12	83	33/133 (25%)	37/133 (28%)	> 0,05
Cavaghan et al., 1991	237	Аспирин 324 мг	0	12	92	14/119 (12%)	30/100 (30%)	< 0,001
McElaney et al., 1982	216	Аспирин 1200 мг	3-4	21,5	50	15/40 (37%)	16/37 (43%)	> 0,05
Sharma et al., 1983	176	Аспирин 325 мг × 3	3-5	12	81	22/50 (44%)	20/44 (46%)	> 0,05
Brown et al., 1985	147	Аспирин 325 мг × 3	2-3	12	86	10/38 (26%)	18/44 (41%)	> 0,05
Исследования с клинической конечной точкой: частота развития ИМ за период наблюдения								
Goldman et al., 1989	772		-1	12	65	4,0	0,9	0,12
Goldman et al., 1994	334		365	36	86	1,9 ± 13,6	1,7 ± 13,1	0,93

Примечания: АКШ — аорто-коронарное шунтирование; КШГ — коронарошунтография; ИМ — инфаркт миокарда; P — уровень значимости.

В мета-анализе E. Lim et al. (2003) выполнено сравнение режимов дозирования АСК у больных после АКШ. Включены материалы 2 исследований с использованием средних доз (300–325 мг) и 3 исследований с низкими дозами (75–150 мг). По результатам выполненной работы не удалось выявить достоверных различий в эффективности двух режимов приема АСК в отношении влияния на частоту окклюзий шунтов, а также на частоту клинических конечных точек. Авторам исследования удалось продемонстрировать лишь тенденцию к уменьшению частоты сердечно-сосудистых событий в группе средних доз АСК.

Важным тактическим вопросом применения АСК после выполненной операции является время начала терапии. В мета-анализе S.E. Fremes et al. (1993) на материале 12 исследований показано, что максимальная профилактическая эффективность АСК достигается при ее назначении в течение первых 6 часов после вмешательства. Назначение АСК в сроки более 48 часов после выполненной операции ассоциировано с потерей профилактического эффекта.

Таким образом, оптимальным следует считать назначение аспирина в первые 6–48 часов после операции АКШ в дозе 100–325 мг [1, 16].

АСК, как правило, хорошо переносится больными, но в ряде случаев при длительном применении может сопровождаться рядом побочных реакций. АСК оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, и наиболее частыми обусловленными ею побочными реакциями являются боль в области желудка, изжога, тошнота и очень редко скрытые кровотечения из желудочно-кишечного тракта.

С целью устранения гастротоксичности АСК некоторые авторы предлагают использовать ингибиторы протонного насоса или цитопротективные средства (антациды). Необходимо отметить, что в международных рекомендациях целесообразность таких сочетаний не подтверждена. В частности, в Консенсусе по применению антитромбоцитарных средств (Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents, ESC, 2004) такие комбинации не рекомендованы. Более того, при применении невсасывающихся антацидов, обладающих обволакивающими свойствами, способностью адсорбировать различные химические соединения и связывать действующие вещества лекарственных средств, может нарушаться фармакокинетика препарата, и в результате лекарственное вещество поступает в кровь в субтерапевтических дозах.

В конце XX века немецкой компанией «Байер» было много сделано для модернизации промышленной технологии лекарственных форм АСК. В 1993 г. компания представила врачам и пациентам новый препарат, хорошо известный под брендом Аспирин Кардио, в дозировках 100 и 300 мг. Появление этого препарата в уникальной энтеросолюбильной оболочке помогло снизить риск развития гастротоксических побочных эффектов. Кислотоустойчивая оболочка, в которую заключено действующее вещество, растворяется лишь в кишечнике. Побочные реакции при применении препаратов АСК объясняются,