

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИБС В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Кардаш О.Ф., Гелис Л.Г., Гугнина И.В., Островский Ю.П.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология» — Минск, Республика Беларусь

Резюме

У 98 больных ИБС, которым была выполнена полная реваскуляризация миокарда, изучали эффективность антиагрегантной терапии с применением ацетилсалициловой кислоты, тиенопиридинов и состояние клеточного звена гемостаза в течение первого года после операции. Агрегационные свойства тромбоцитов изучали с помощью турбидиметрического метода с динатриевой солью аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Эффективность лечения оценивалась по конечным точкам (смерть, инфаркт миокарда, возвратная стенокардия, повторное вмешательство). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excell 7.0. Выявлено, что стабильная ингибиция функции тромбоцитов обеспечивается антиагрегантной терапией тиенопиридинами. Низкая функциональная активность тромбоцитов способствует снижению риска развития неблагоприятных исходов у пациентов ИБС после аортокоронарного шунтирования без достоверной ($p=0,176$) разницы между группами аспириновосприимчивых пациентов и больных, принимавших тиенопиридины. Увеличение частоты осложненного течения позднего послеоперационного периода происходит у больных с нормо/гиперагрегационным состоянием клеточного звена гемостаза при монотерапии аспирином. Таким образом, ацетилсалициловая кислота является эффективным средством вторичной профилактики после АКШ, однако слепое применение препарата не оправдано в случае отсутствия ожидаемого действия на клеточный гемостаз.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагреганты, эффективность, аортокоронарное шунтирование.

Длительная эффективность аортокоронарного шунтирования (АКШ) определяется проходимость графтов. Известно, что в первый год после хирургической реваскуляризации миокарда часть шунтов (20%) подвергается тромботической окклюзии [13]. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты [12].

С учетом данной гемостазиопатии необходимость антиагрегантной терапии после аортокоронарного шунтирования у больных ИБС в настоящее время признается подавляющим большинством исследователей [2, 4, 10, 14]. Средством базовой терапии больных ИБС после АКШ является ацетилсалициловая кислота (АСК) [10, 14]. Такая тактика основывается на результатах рандомизированных исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности назначения АСК после реваскуляризации миокарда. Однако во многих случаях применение аспирина в виде монотерапии оказывается недостаточным для профилактики осложнений ишемической природы. Поскольку АСК подавляет агрегацию тромбоцитов, опосредованную ингибицией циклооксигеназы, считается, что при сочетанном назначении аспирина и антагонистов рецепторов P2Y₁₂ (тиенопиридинов) снижается частота развития неблагоприятных исходов при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда (ИМ), а также после АКШ [4]. Вместе с тем, технология антиагрегантного лечения как в периопе-

рационном периоде, так и в отдаленные сроки после АКШ, является объектом постоянного научного поиска и совершенствования [6].

Кроме того, выявленная в последние годы аспиринорезистентность, частота которой после АКШ значительно возрастает [15], ставит вопрос о необходимости определения значимости данного явления в послеоперационном ведении больных с ИБС.

Цель работы — оценка эффективности антиагрегантного лечения аспирином и тиенопиридинами у больных ИБС в течение первого года после аортокоронарного шунтирования в зависимости от функционального состояния тромбоцитов.

Материал и методы

В исследование включено 98 больных (средний возраст — $54,2 \pm 8,0$ лет) стабильной стенокардией III-IV ФК и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий с уровнем холестерина менее 5,0 ммоль/л. Данным пациентам была выполнена полная хирургическая реваскуляризация миокарда венозными ($1,8 \pm 0,1$) и артериальными ($1,0 \pm 0,1$) графтами (табл. 1).

Антиагрегантное лечение проводилось ацетилсалициловой кислотой (АСК) в дозе 160 мг/сутки 50 пациентам и тиенопиридинами — 48 больным (тиклопидин 500мг/сутки получали 38 лиц, клопидогрель 75 мг/сутки — 10).

Агрегационные свойства тромбоцитов изучались с помощью турбидиметрического метода на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ – 2110 «SOLAR» с динатриевой солью аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в концентрации $1,5 \cdot 10^{-6}$ М. Динамику агрегационных функций тромбоцитов оценивали по скорости агрегации тромбоцитов (САТ), степени агрегации тромбоцитов (СТАТ), времени агрегации тромбоцитов (ВАТ). Исследования выполнялись на 7 сутки и через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции. Низкая чувствительность к АСК определялась при степени агрегации тромбоцитов (СТАТ) в ответ на $1,5$ мкМ АДФ больше 48% – среднее значение СТАТ_{1,5} минус удвоенное стандартное отклонение в группе здоровых лиц ($n=35$) [9].

Эффективность лечения оценивалась по конечным точкам (смерть, инфаркт миокарда, возвратная стенокардия, повторное вмешательство), а также по числу стенозов/окклюзий шунтов (по данным коронарошунтографии). Основным комбинированным показателем эффективности являлась частота развития первого из таких осложнений, как ИМ, смерть от сердечно-сосудистых осложнений, возвратная стенокардия, повторное вмешательство. За показатель безопасности принимали частоту развития тяжелого или умеренно выраженного кровотечения в соответствии с критериями GUSTO [8].

Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовали тест Fisher. Эффект лечения оценивали с помощью расчета относительного риска (ОР) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частоты развития клинических исходов между группами применяли критерий χ^2 Пирсона. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Excel 7,0 для Windows. Данные в тексте и таблицах представлены в виде $M \pm m$.

Результаты

Состояние клеточного гемостаза больных, получавших АСК, на 7 сутки после операции было неоднородным. У 35 лиц функция тромбоцитов характеризовалась ингибированием секреторной фазы агрегации тромбоцитов (ВАТ – $135,4 \pm 13,7$ с, $p < 0,001$ в сравнении со здоровыми) со снижением степени вторичной агрегации более чем на 2 стандартных отклонения от среднего, полученного среди 35 здоровых лиц – $35,4 \pm 3,6\%$. 15 пациентов на этом этапе наблюдения продемонстрировали низкую чувствительность к аспирину. Как ВАТ ($378,3 \pm 31,5$), так и СТАТ ($63,2 \pm 4,9\%$) их тромбоцитов были сопоставимы ($p=0,20$) с нормальными параметрами (ВАТ здоровых – $368,7-561,1$ с, СТАТ здоровых – $56,8-76,8\%$) (рис. 1).

Функциональная активность тромбоцитов на 7 сутки после операции всех 48 больных, принимавших ти-

Таблица 1
Клинико-социальная структура больных, включенных в исследование

Количество больных	98
Из них женщин	6 (4%)
Средний возраст (лет)	$55,0 \pm 0,6$
Длительность коронарной недостаточности (лет)	$5,3 \pm 0,2$
Постинфарктный кардиосклероз (человек)	80 (81,6%)
ФК стенокардии (Канадская классификация)	$3,1 \pm 0,0$
ФК сердечной недостаточности (NYHA)	$1,3 \pm 0,1$
Артериальная гипертензия (человек)	44 (44,9%)
Общий холестерин (ммоль/л)	$4,3 \pm 0,1$
Количество графтов	$2,8 \pm 0,1$
Количество артериальных графтов	$1,1 \pm 0,1$

енопиридины (группа Т), была стабильно ингибирована. СТАТ составляла $31,9 \pm 3,0\%$, ВАТ – $142,4 \pm 8,9$ с.

На этапах 1 и 3 месяца после операции агрегационная способность тромбоцитов 35 аспириночувствительных (АЧ) пациентов не претерпела достоверных ($p > 0,05$) изменений по сравнению с исследованием на 7 сутки. Степень агрегации оставалась снижена у 94,3% пациентов, время агрегации укорочено у всех больных. ВАТ составило $142,3 \pm 32,3$ с и $116,8 \pm 11,4$ с, соответственно в 1 и 3 месяца. В 5,7% случаев отмечалась нормализация амплитудных параметров агрегатограммы (СТАТ – $52,8 \pm 4,7\%$, $p > 0,05$ по сравнению со здоровыми), что являлось признаком ускользания от антиагрегантного влияния ацетилсалициловой кислоты. К 6 месяцу наблюдения за АЧ лицами отмечено увеличение количества тромбоцитов (с $281,5 \pm 11,4 \cdot 10^9/\text{л}$ до $345,4 \pm 7,0 \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,027$) и нормо-/гиперварианта ответа тромбоцитов на АДФ до 11,4%. Отсутствие блокады секреторной фазы регистрировалось у одного (2,9%) больного, что свидетельствовало об отсутствии влияния аспирина на функцию тромбоцитов. Через 1 год после реваскуляризации миокарда у этой группы больных (АЧ) степень вторичной агрегации (СТАТ_{1,5}) значимо ($p=0,002$) увеличилась ($48,1 \pm 1,5\%$ против $35,4 \pm 3,6\%$ на 7 сутки) по сравнению с ранним послеоперационным этапом, но не достигла уровня нормальных значений. Гиперагрегация сохранялась у 1 (2,9%) пациента.

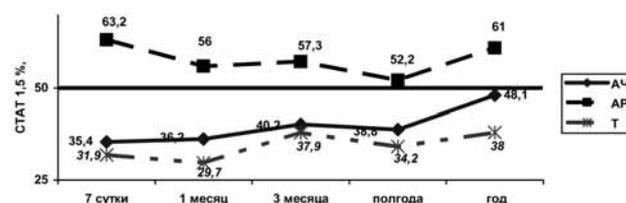


Рис. 1. – Динамика функции тромбоцитов в позднем послеоперационном периоде.

АЧ – группа аспириночувствительных больных;
АР – группа больных с низкой чувствительностью к аспирину (аспиринорезистентных);
Т – группа больных, принимавших тиенопиридины.

Таблица 2

Осложнения позднего послеоперационного периода

Группа	АЧ	АР	Т
ИМ/смертность	0	0	1 (2,1%)
Возвратная стенокардия	3 (8,6%)*	5 (33,3%)#\$	2 (4,2%)*
Поздние стенозы/окклюзии шунтов	1 (2,9%)*	4 (26,7%)#\$	2 (4,2%)*
Повторное вмешательство	0*	2 (13,3%)#	2 (4,2%)*
Комбинированный показатель	3 (8,6%)*	5 (33,3%)#\$	3 (6,3%)*
Геморрагии	0	0	1 (2,1%)
Гастропатии	1 (2,9%)	0	0

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверность различий с группой больных с низкой чувствительностью к аспирину (АР); # – $p < 0,05$, достоверность различий с группой аспириночувствительных пациентов (АЧ); \$ – $p < 0,05$, достоверность различий с группой больных, принимавших тиенопиридины (Т).

Как следует из рис. 1, где показаны результаты агрегационных исследований в группе больных с низкой чувствительностью к АСК (АР), через 1 и 3 месяца после операции отмечалось недостоверное снижение активности тромбоцитов по сравнению с аналогичными показателями на 7 сутки ($p_{7\text{сутки}} = 0,10$). Значения агрегатограммы изменились на этапе в 6 месяцев: у 26,7% пациентов наблюдалось восстановление чувствительности к аспирину (произошло снижение СТАТ на $40,0 \pm 6,4\%$, укорочение ВАТ – в 1,5 раза), что привело к недостоверному ($p_{7\text{сутки}} = 0,23$) уменьшению параметров клеточного гемостаза в целом по данной группе.

Среди больных, принимавших тиенопиридины, на протяжении всего амбулаторного периода наблюдения обнаруживался низкий уровень агрегации тромбоцитов. САТ была замедлена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми, СТАТ снижена вдвое. У одного (2,1%) больного агрегация тромбоцитов почти полностью отсутствовала, что означало потерю тромбоцитами способности к полноценным реакциям сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Таким образом, в отличие от тиенопиридинов, влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) на функцию клеточного звена гемостаза является неустойчивым.

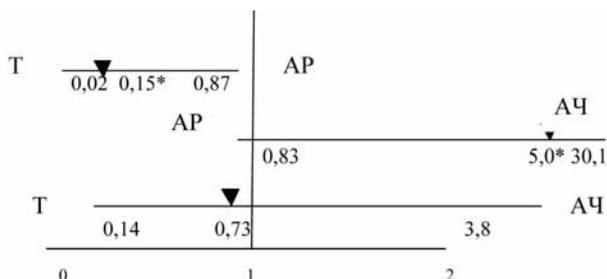
В течение года амбулаторного наблюдения случаи смерти в наблюдаемых группах не были зарегистрированы. Возвратная стенокардия отмечена у 11

(11,2%) пациентов (преимущественно в первые 6 месяцев после АКШ), инфаркт миокарда произошел у 1 (1,0%) больного на 15 сутки после операции. При этом рестенозы, подтвержденные повторной коронарографией, определялись в 7 (7,1%) случаях, что требовало повторного вмешательства (стентирования или аортокоронарного шунтирования) у этих лиц (табл. 2). У 4 (4,0%) больных, несмотря на коронарные жалобы, наблюдалось увеличение переносимости физической нагрузки и уменьшение функционального класса стенокардии (дооперационные III и IV ФК стенокардии трансформировались во II – III ФК). Частота побочных эффектов (обострение язвенной болезни, носовое кровотечение) проводимой антитромботической терапии составила 2,0%, что привело к отмене антиагрегантов в обоих случаях (у 1 пациента – аспирина, у второго – тиклопидина). Ни тяжелого, ни умеренно выраженного кровотечения среди находившихся под наблюдением больных не было.

Сравнительный анализ распределения неблагоприятных исходов по группам показал, что наименьший процент осложненного течения позднего послеоперационного периода выявлен в группах больных с низкой функциональной активностью тромбоцитов (АЧ и Т) (рис.2). При этом не получено достоверного ($p = 0,176$) улучшения результатов лечения между больными, принимавшими тиенопиридины и пациентами, тромбоциты которых демонстрировали угнетение функции под влиянием АСК (группа АЧ). В то же время продолжение терапии АСК, несмотря на выявленную низкую чувствительность к препарату, сопряжено с увеличением риска развития кардиальных осложнений как по сравнению с пациентами, получавшими тиклопидин или клопидогрель ($p < 0,001$), так и с аспириночувствительными лицами ($p = 0,009$).

Обсуждение

Эффективность терапии различными антиагрегантами в предупреждении сердечно-сосудистых и тромботических осложнений изучалась в крупных клинических исследованиях [1, 2, 4, 10, 14]. Применение аце-



Примечание: * – $p < 0,05$

Рис. 2. Относительный риск проводимого лечения в позднем послеоперационном периоде.

тилсалициловой кислоты на 25% снижает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [1]. Эффективность применения АСК в раннем периоде после аортокоронарного шунтирования еще выше: частота случаев ИМ уменьшается на 48%, смерти – на 67,5%, ОНМК – на 50% [10]. Терапия клопидогрелем после АКШ, по сравнению с АСК, увеличивает выживаемость на 78,4%, уменьшает число неблагоприятных кардиальных исходов на 84,0% [6]. Назначение тиклопидина, равно как и клопидогреля, имеет преимущество по сравнению с аспирином в повышении эффективности хирургического лечения ИБС [14]. Наиболее значимое улучшение результатов прямой реваскуляризации миокарда при приеме тиенопиридинов отмечается в первые три месяца после операции [6]. Однако судить об индивидуальной чувствительности к изучаемым антиагрегантам по результатам проведенных работ не представляется возможным.

Наши наблюдения за больными, принимавшими тиенопиридины и аспирин, показали, что более выраженным и стабильным антиагрегантным действием обладают тиклопидин и клопидогрель, что соответствует данным литературы [5]. Частота кардиальных осложнений в позднем послеоперационном периоде при применении этих препаратов не превышает 5,3%.

При аспиринотерапии наблюдается широкая вариабельность антиагрегантного действия препарата. У 30% наших больных через 1 неделю после операции параметры функции тромбоцитов не отличались от показателей здоровых лиц. Агрегационный потенциал, повышенный на 7 сутки (как считается, в связи с послеоперационной активацией кроветворения), снизился лишь у части больных (26,7%) ко второму полугодю после реваскуляризации миокарда. У 14,3% больных в течение первого года после АКШ, так же, как и у больных ИБС в исследовании Pulcinelli F.M. [11], произошло увеличение функциональной активности тромбоцитов, несмотря на гипofункцию клеток в раннем сроке после операции.

Пациенты с различной функцией тромбоцитов на фоне лечения аспирином отличались по количеству неблагоприятных исходов позднего послеоперационного периода. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди лиц с высокой чувствительностью к АСК (АЧ) оказался сопоставим с таковым у больных, принимавших тиенопиридины.

Увеличение неблагоприятных кардиальных исходов в течение первого года после операции наблюдалось среди наших пациентов с низкой чувствительностью к АСК, что согласуется с работами Kiss, Kottke-Marchant K., в которых получено снижение эффективности вторичной профилактики у больных ИБС с резистентностью к аспирину [3, 7, 9]. Проти-

ворочие этих данных с исследованием BRAT [2], где не получено достоверной разницы нежелательных атеротромботических событий между аспириновыми и аспирирезистентными пациентами, объясняется различной оценкой состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. В вышеуказанной работе Buchanan M.R. et al. определяли время кровотечения, а не агрегационную способность клеток. Между тем как другие авторы подтверждают значимость влияния на исходы у больных ИБС таких показателей функции клеточного звена гемостаза, как экскреция тромбоксана B_2 , ответ тромбоцитов на индукцию агрегации с динатриевой солью аденозиндифосфорной кислоты, коллагеном и адреналином [3, 7, 9]. Это вполне согласуется с нашими результатами.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии лечебного действия ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС с низкой чувствительностью к препарату, что отрицательно влияет на дальнейшее течение заболевания после хирургической реваскуляризации миокарда и способствует увеличению кардиальных осложнений в позднем послеоперационном периоде. Учитывая разнонаправленный и нестойкий эффект аспирина, антиагрегантная терапия базисным препаратом у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования должна быть контролируемой и индивидуальной. Слепое применение ацетилсалициловой кислоты после АКШ является неоправданным, поскольку не оказывает ожидаемого действия на клеточный гемостаз.

Выводы

1. Снижение активности тромбоцитов наблюдается к 6 месяцу после аортокоронарного шунтирования у 26,7% больных ИБС с низкой чувствительностью к аспирину в раннем послеоперационном периоде.

2. Ускользание от антиагрегантного воздействия ацетилсалициловой кислоты в течение первого года после хирургической реваскуляризации миокарда происходит у 14,3% пациентов с гипofункцией клеточного звена гемостаза в раннем сроке после операции.

3. Применение тиенопиридинов не имеет преимуществ у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования по сравнению с терапией ацетилсалициловой кислотой при высокой чувствительности тромбоцитов к аспирину.

4. Низкая чувствительность к аспирину у пациентов ИБС в течение первого года после аортокоронарного шунтирования сопряжена с высоким риском развития кардиальных осложнений (33,3% против 8,6% в группе больных с гипofункцией тромбоцитов, $p=0,01$).

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. // BMJ. – 2002. – Vol. 12. – №. 324. – P. 71-86.
2. Buchanan M.R., Schwartz L., Bourassa M., BRAT Investigators // Can J Cardiol. – 2000. – Vol. 16. – N 11. – P.1385-1390.
3. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weutz J.I., et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – N 4. – P. 1650-1655.
4. CAPRIE Steering Committee. // Lancet. – 1996. – Vol.348. – P. 1329-1339.
5. Cattaneo M. //Arterioscl Thromb Vasc Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 1980-1987.
6. Gurbuz A. T., Zia A.A., Vuran A.C., et al // Eur J. Cardio-Thor Surg. – 2006. – Vol. 29. – P. 190-193.
7. Gum PA., Kottke-Marchant K., Welsh PA., et al // J Amer Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – N 6. – P.961-965.
8. The GUSTO Investigators. // N Engl J Med. – 1993. –V. 353. – P. 673-682.
9. Kiss, Stef, Kerecsen, et al // ESC Congress. – 2004. – Abstract 1400.
10. Mangano D.T. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1309-1317.
11. Pulcinelli F.M., Pignatelli P., Celestini A., et al// J. American Coll. Cardiology. – 2004. – Vol. 43. – N 6. – P. 979-984.
12. Ruggeri Z.M. // Nat Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 1227-1234.
13. Shah P.J., Gordon I., Fuller J., et al// J. Thor Cardiovasc Surg. – 2003. – Vol. 126. – P. 1972-1977.
14. Stein P.D., Dalen J.E., Goldman S.et al// Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 278S-282S
15. Zimmermann N., Kienzle P., Weber A.-A., et al// J Thoracic Cardiovasc Surg. – 2001. – Vol. 121. – P. 982-984.

Abstract

In 98 coronary heart disease (CHD) patients, who underwent complete myocardial revascularization, the effectiveness of anti-aggregant therapy with aspirin and thienopyridines, as well as cell hemostasis parameters, were evaluated in the first post-intervention year. Platelet aggregation was assessed with turbidimetric method, using ADP di-Na salt. Treatment effectiveness was assessed by end-points (death, myocardial infarction, recurrent angina, re-intervention). Statistical analysis was performed with Excel 7.0 program pack. Stable inhibition of platelet function was achieved with thienopyridine treatment. Low functional platelet activity was associated with reduced risk of adverse events in CHD patients who underwent bypass surgery, without significant difference between aspirin-sensitive and thienopyridine groups ($p=0,176$). Adverse event risk was increased in late post-intervention period among patients with normo- or hyper-aggregation cell hemostasis, who received aspirin monotherapy. Therefore, aspirin is effective for secondary prevention after bypass surgery, but its routine administration is not recommended when no cell hemostasis effect is observed.

Keywords: Coronary heart disease, anti-aggregants, effectiveness, coronary bypass surgery.

Поступила 11/09-06